

UNIVERSITÉ DE LYON
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE N° 499

LE PROBLÈME
DE
L'HÉMOPHILIE FÉMININE
(ÉTUDE CRITIQUE)

THÈSE

Pour le doctorat de l'Université de Lyon
SECTION DE MÉDECINE
PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA
FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE
LE 17 JANVIER 1939
PAR

GIRGIS MORCOS

Né le 29 Août 1913

à TANTA (Égypte)



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE - LYON
1939

**Le Problème de
l'Hémophilie Féminine**

(Étude critique)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552408_0044

LE PROBLÈME
DE
L'HÉMOPHILIE FÉMININE
(ÉTUDE CRITIQUE)

THÈSE

Pour le doctorat de l'Université de Lyon

SECTION DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT LA
FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE

LE 17 JANVIER 1939

PAR

GIRGIS MORCOS

Né le 29 Août 1913

à TANTA (Égypte)



PAQUET, Imprimeur
10, RUE JARENTE - LYON

1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEFINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile.....	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	COURMONT.
Chimie biologique et médicale	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J. F. MARTIN.
Médecine légale	X...
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	Etienne MARTIN
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'embryologie	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT	MORIN
DECHAUME	MORENAS	P. RAVAUT	BERTRAND
BERNHEIM	REVOL	PIGEAUD	CLAVEL
POLLOSSON	ENSELME	CROIZAT	LEVRAT
CHAMBON	SEDALLIAN	DELORE	
EPARVIER	CREYSSEL	JOSSERAND	



EXAMINATEURS DE LA THESE

M. J. CHALIER, *président*,
MM. DECHAUME, P. RAVAUT, LEVRAT

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En reconnaissance de la tendresse dont ils savaient si bien nous entourer pendant nos jeunes années.

Nous leur dédions ce modeste travail, bien faible hommage de notre attachement et de notre inaltérable amour filial.

A MES FRERES ET SŒURS

En témoignage de notre profonde affection.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE
Monsieur le Professeur J. CHALIER
Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous le remercions particulièrement de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de bien vouloir être notre Président de Thèse.

Ses idées furent, pour nous, un guide très précieux au cours de la rédaction de ce travail.

Qu'il nous soit permis, en lui exprimant notre profonde admiration, de rendre hommage à la science et à l'enseignement français.

A Monsieur le Professeur Agrégé DECHAUME
Médecin des Hôpitaux
Chevalier de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur Agrégé PAUPERT-RAVAULT
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Professeur Agrégé LEVRAT
Médecin des Hôpitaux

Nous les remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury de Thèse.

Qu'ils veuillent bien croire à notre vive gratitude.

A NOTRE MAITRE
Monsieur le Professeur SAVY

Professeur de Clinique Médicale
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous ne pouvons oublier les marques d'intérêt qu'il nous a témoignées pendant notre travail dans son service, et nous ne saurions, en quelques mots, le remercier de sa grande bienveillance.

Nous garderons un inoubliable souvenir de nos débuts, auprès de ce grand Maître, dont nous avons toujours admiré l'esprit clinique et les méthodes d'enseignement.

A NOTRE MAÎTRE
Monsieur le Docteur F. PALIARD
Médecin des Hôpitaux

Il serait vain de lui dédier un travail qui reflète son enseignement.

Chaque jour nous nous félicitons d'avoir pu connaître ce maître et profiter de son enseignement lumineux.

Sa sollicitude nous a permis de mener à bien ce travail dont l'idée lui appartient et pour l'édification duquel il nous a grandement aidé.

Nous n'oublierons jamais nos jours de stage auprès de ce savant, à l'Hôtel-Dieu de Lyon, où nous avons pu apprécier le charme de son esprit et l'affection toute paternelle qu'il nous a témoigné.

Qu'il trouve dans ces quelques mots l'expression de nos sentiments respectueux et reconnaissants.

A Monsieur le Docteur THIERS
Médecin des Hôpitaux

A Monsieur le Docteur P. ETIENNE-MARTIN
Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté

A Monsieur le Docteur M. PLAUCHU
Ancien Chef de Clinique Médicale à la Faculté

A Monsieur le Docteur L. REVOL
Chef de Clinique Médicale à la Faculté

Qui ont bien voulu assumer les examens chimiques et de laboratoire de notre malade ; nous leur en adressons nos remerciements.

Qu'ils veuillent bien nous permettre de leur exprimer tout notre attachement.

A Monsieur le Docteur M. JEUNE
Chef de Clinique Médicale à la Faculté
Ex-Interne Lauréat des Hôpitaux de Lyon

Comment pourrions-nous lui exprimer notre gratitude ? Les mots n'y suffisent point, mais nos sentiments n'en sont pas moins profonds.

Ce qu'il peut y avoir de bien dans cette étude doit lui être intégralement attribué. Il nous a constamment guidé de ses bienveillants conseils et encouragements et c'est grâce à son érudition que nous avons pu rédiger ce travail.

Il est pour nous le maître et l'ami, et en lui nous avons su apprécier la noblesse et l'amabilité du peuple français.

Nous emporterons en Egypte la science de ce maître et le souvenir impérissable de cet ami, à qui nous offrons ce travail, réalisé par lui, en témoignage de notre indéfectible attachement.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE
ET DES HOPITAUX DE LYON

LE PROBLÈME DE L'HÉMOPHILIE FÉMININE

Introduction

Nous avons eu récemment l'occasion d'observer, dans le service de notre Maître le Docteur PALIARD, à l'Hôtel-Dieu de Lyon, une jeune fille de 17 ans, hospitalisée à la suite d'une hémorragie profuse par avulsion dentaire. L'observation de cette malade qui a été présentée à la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*, sera exposée plus loin. Par l'aspect de l'histoire clinique comme par les données de l'examen sanguin, nous avons abouti au diagnostic d'hémophilie.

Un tel diagnostic s'accordait mal avec la conception actuelle qui oppose l'hémophilie, diathèse héréditaire, à transmission matriarcale et frappant exclusivement les hommes, à l'hémogénie, maladie plus particulièrement féminine et survenant isolément ou de transmission héréditaire banale.

Pour notre compte, nous n'avions pas connaissance de faits semblables à celui que les hasards de la clinique nous avaient donné d'observer ; nous avons été ainsi amenés pour achever notre tâche à de nombreuses recherches

bibliographiques, particulièrement laborieuses, la plupart des observations publiées étant étrangères et relativement anciennes.

Mais à faire ce travail patient, nous avons acquis la conviction que l'étude entreprise ici n'était pas inutile. Nous avons trouvé, en effet, décrits sous le nom d'hémophilie féminine, même dans ces dernières années, de nombreux faits qui ne relèvent certainement pas de la diathèse hémophilique. La confusion qui en est résultée fait que la plupart des auteurs qui, dans des études d'ensemble sur l'hémophilie, envisagent son aspect chez la femme, émettent à ce sujet des opinions très diverses, les uns niant son existence, les autres la considérant comme relativement fréquente.

En définitive, nous avons conçu ce travail surtout comme une étude critique, basée sur des documents précis. De l'analyse seule des observations, et de leur rapprochement, peut sortir une conception exacte du problème très controversé de l'hémophilie féminine.

CHAPITRE PREMIER

Historique

L'aspect de la question s'est trouvé complètement modifié par les travaux récents sur les diathèses hémorragiques, mais on ne peut négliger les très nombreuses études antérieures, étayées sur des conceptions inexactes, mais néanmoins consacrées à l'hémophilie féminine.

L'hémophilie est connue depuis fort longtemps et le Talmud de Babylone exemptait de la circoncision les enfants dont les frères aînés avaient succombé par hémorragie, au cours de l'intervention rituelle. Un médecin arabe, Alza HARZAVI, vers l'an mille, signalait la fréquence avec laquelle, dans certaines familles, les enfants succombaient à des hémorragies, provoquées pourtant par de faibles traumatismes.. D'emblée les auteurs avaient été frappés de la prédilection de l'affection pour le sexe masculin et cette règle ainsi que le caractère matriarcal de la transmission héréditaire, se trouve codifiée dans la célèbre loi que NASSE édicta en 1820 : « Les femmes issues de familles hémophiles et mariées à des individus exempts d'hémophilie peuvent transmettre cette prédisposition à leurs enfants, mais, pas plus sur elles-mêmes que sur une personne du sexe féminin en général ne s'observe pareille prédisposition. »

Pourtant, en 1774, FORDYCE avait le premier signalé des cas d'hémophilie chez la femme. Surtout, un certain nombre d'auteurs, tout le long du XIX^e siècle, apportent des exemples d'hémophilie survenue chez la femme qui viennent apparemment démentir la loi de NASSE.

Ce sont d'abord RÖSCH et MENDE, puis surtout GRANDIER qui, dans sa monographie parue à Leipzig en 1855, tout en admettant toujours la prédominance de l'affection dans le sexe masculin, réunit un certain nombre de cas chez la femme. Il semble porté à croire que les états hémophiles sont beaucoup plus bénins chez la femme que chez l'homme ; il leur décrit divers degrés dont le troisième, « caractérisé par la tendance aux ecchymoses spontanées se rencontre principalement chez les femmes qui sont alors en général trop précocement ou trop abondamment réglées ». On voit la confusion qui régnait alors et qu'il s'agissait manifestement dans cette description, de faits aujourd'hui groupés dans le cadre de l'hémogénie.

Pareille confusion se retrouve dans la thèse de RÉSAL en 1861, dans le mémoire de KEHRER en 1876 sur l'hémophilie chez la femme et les dangers qu'elle provoque lors de l'accouchement, sujet qui devait faire en 1892 l'objet de la thèse de MARCU, et dans divers travaux publiés par PUECH, SCHUMANN, HARDER, WIENER, STUMPF.

En 1895, l'auteur scandinave KOLSTER publie un travail important sur l'hémophilie féminine, puis on arrive en 1905 à l'étude restée classique de DE BOVIS qui marque la transition avec les travaux modernes sur la question.

Dans ce mémoire sur l'hémophilie féminine, DE BOVIS envisage la question dans son ensemble, rassemble les cas

antérieurs et fait part de son expérience d'accoucheur habitué à voir les dangers qui résultent de l'hémophilie chez la femme au cours de la grossesse et de l'accouchement. Il considère surtout l'hémophilie comme une source d'hémorragies génitales : dans un cas sur deux, les hémophiles présentent des hémorragies post-partum habituellement précoces, plus rarement tardives, mais toujours abondantes et pouvant entraîner la mort de la malade. Il y a d'autre part une hémophilie féminine à tendance abortive, cause d'avortements à répétition chez certaines hémophiles par hémorragies du chorion et du placenta.

Ce travail fondamental de DE BOVIS se reflète encore à l'heure actuelle dans les traités classiques et c'est sous cet aspect d'une affection donnant surtout des hémorragies génitales que l'hémophilie féminine est décrite en particulier par P.-E. WEIL dans le *Nouveau Traité de Médecine de Roger-Widal-Teissier*.

Pourtant DE BOVIS lui-même avait émis des doutes sur la solidité de son travail : au début de son étude, il déclare en effet : « Que ce groupe soit homogène, nous sommes les premiers à en douter, mais il est à peu près certain que toute tentative de subdivision serait à l'heure actuelle, prématurée. »

Ce morcellement n'allait pourtant pas tarder à s'opérer sous la pression des travaux des hématologistes français. HAYEM, BENSAUDE et RIVET isolent le purpura chronique ; P.-E. WEIL élargit ce cadre et y faisant rentrer de nombreux cas d'hémorragies spontanées survenant sans purpura, et, à la diathèse hémorragipare nouvelle ainsi établie il propose le nom d'hémogénie. Ainsi, l'hémophilie des

auteurs précédents se trouve-t-elle dédoublée en deux affections très différentes, chacune d'elles ayant, comme nous l'étudierons plus loin, ses caractères cliniques propres que schématise l'opposition des hémorragies toujours provoquées de l'hémophilie vraie aux saignements spontanés de l'hémogénie. A ces deux affections, on trouve d'ailleurs des stigmates sanguins propres, jusque-là inconnus : augmentation du temps de saignement de DUKES et irrétractilité du caillot dans l'hémogénie, augmentation du temps de coagulation dans l'hémophilie.

Le problème de l'hémophilie féminine se trouve complètement modifié par ces nouvelles données ; en particulier, tous les travaux antérieurs consacrés à la question demandent à être révisés à la lumière de ces acquisitions récentes et la plupart du temps, nous le verrons, en l'absence de signes de certitude, les observations qui y sont publiées, ne peuvent être valablement retenues au compte de l'hémophilie féminine et ne présentent plus pour nous qu'une valeur historique.

Pour se faire une conception exacte de l'hémophilie féminine, force est donc de s'adresser à des observations récentes postérieures à l'isolement de la diathèse hémogénique. Or il est remarquable d'opposer le petit nombre des observations récentes à la multitude de celles publiées au XIX^e siècle et jusqu'en 1910. Tout se passe donc comme si l'hémophilie féminine était absorbée par la nouvelle diathèse.

Aussi la plupart des auteurs qui, dès lors, dans des études d'ensemble sur l'hémophilie, abordent le problème de l'hémophilie féminine, émettent des doutes sur son exis-

tence ou minimisent son intérêt clinique.

P. CHEVALLIER et R. GOLDBERG, en 1931, estiment que la question reste à l'étude, mais que, jusqu'ici, aucun texte ne démontre de façon formelle, l'existence de l'hémophilie féminine.

J. CHALIER, en mai 1932, dans une clinique sur l'hémophilie familiale et son traitement par le sérum maternel, déclare que pratiquement l'hémophilie féminine n'existe pas, mais en rapportant deux faits personnels, il parle des hémophilies larvées du sexe féminin, survenant dans les familles d'hémophiles et se manifestant par une aptitude à réaliser des ecchymoses sous l'influence de traumatismes insignifiants ou encore par une abondance excessive des règles.

Tels sont les seuls travaux français récents abordant le problème de l'hémophilie féminine. Mais il faut citer quelques observations postérieures à 1910, émanant pour la plupart de chirurgiens ou de gynécologues : GUILLOT, puis RICARD en 1910, KEIFFER en 1924, SANTY en 1924, CASSOUTE en 1924, BONNEAU en 1927 ; dans toutes ces observations, le diagnostic d'hémophilie prête à discussion. Enfin, en 1928, nous retrouvons à la *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, une observation de LESNÉ, MARQUÉZY et STIEFFEL sur un cas d'hémophilo-hémogénie qui rentre dans le cadre de cette étude. Mais, en définitive, les observations françaises sont très peu nombreuses, et c'est à l'étranger et tout particulièrement en Allemagne, que nous avons trouvé les documents les plus intéressants.

Les auteurs étrangers émettent des avis divergents sur l'existence de la diathèse hémophilique chez la femme.

Les premiers travaux importants datent de 1924 et sont représentés par deux articles, l'un de BAUER et WEHEFRITZ, l'autre de SCHLOESSMANN. Les premiers intitulent leur étude : « L'hémophilie chez la femme existe-t-elle ? » Ils apportent trois observations dont la première seule mérite d'être retenue comme un exemple des accidents hémorragiques survenant chez les femmes de souche hémophile.

SCHLOESSMANN montre par des exemples personnels que les lois classiques de l'hérédité dans l'hémophilie peuvent être en défaut et qu'en particulier, un grand-père hémophile peut transmettre l'affection à ses petits-enfants par ses filles, celles-ci pouvant être sujettes à des hémorragies ou au contraire, être conductrices latentes. Il déclare avoir observé 10 femmes de souche hémophile sujettes à des épistaxis et à des ménorragies et présentant des modifications de la coagulation sanguine, dans le sens d'une hémophilie indiscutable, mais peu prononcée.

LITTEN lui aussi considère l'hémophilie féminine comme démontrée, mais à l'inverse, en 1929, BUCCURA passant en revue les quelques 200 cas d'hémophilie publiée jusqu'alors chez la femme, arrive à cette conclusion qu'il n'existe aucun cas typique d'hémophilie féminine.

SCHULTZ, l'année suivante à l'occasion d'une observation personnelle d'hémorragie mortelle après un accouchement chez une femme de famille hémophile, admet que l'on peut parler ici d'hémophilie héréditaire vraie.

Enfin, tout récemment, dans une importante étude en 1936 et dans un nouvel article en 1937, BAUER et MELLER s'attachent à résoudre la question. Ils rapportent en tout 6 observations dans lesquelles ils notent un retard de la

coagulation leur permettant de porter le diagnostic d'hémophilie.

Cette courte revue historique donne une idée suffisante du désaccord qui règne entre les auteurs sur le problème de l'hémophilie féminine ; elle démontre l'utilité d'une nouvelle étude des observations s'efforçant de ne retenir que les faits certains. Mais avant d'entreprendre cette étude critique, il nous paraît utile de définir l'hémophilie, autrement dit d'exposer les critères cliniques et sanguins auxquels on reconnaîtra cette diathèse. On retire en effet des revues générales antérieures sur la question l'impression que, seule l'imprécision des définitions, explique les divergences d'opinions des auteurs.

CHAPITRE II

L'Hémophilie **Ses Critères cliniques et sanguins**

Les caractères cliniques de la diathèse hémophilique sont connus depuis longtemps et les travaux modernes n'ont fait qu'y apporter quelques précisions. Par contre, il y a relativement peu de temps que la recherche du temps de coagulation est devenue pratique courante et que l'on exige pour affirmer le diagnostic d'hémophilie, son augmentation bien au-delà des limites de la normale.

Parmi les caractères cliniques, il y a lieu de distinguer les facteurs étiologiques et les symptômes. On trouve dans ces deux ordres de faits, des éléments aidant ou compliquant le diagnostic et qu'il nous faut étudier successivement.

A. CIRCONSTANCES D'APPARITION DE L'HEMOPHILIE

Nous laissons de côté pour l'instant le problème du sexe que nous ne pouvons supposer résolu.

L'hémophilie survient dans deux conditions : ou il s'agit d'hémophilie familiale, c'est la grande hémophilie, l'hémophilie essentielle de CHEVALLIER et GOLDBERG ; ou il s'agit d'hémophilie sporadique, généralement atténuée, c'est l'hypohémophilie constitutionnelle des mêmes auteurs.

L'hérédité de l'hémophilie familiale est très particulière. Elle a été précisée, nous l'avons vu, dès 1820 par NASSE, qui établit la transmission de l'affection par les femmes. LOSSEN, à propos de la famille Mampel suivie pendant cinq générations, complète ces données : il admet les propositions suivantes :

- 1) L'hémophilie est transmissible de génération en génération ;
- 2) L'hémophilie peut sauter une ou plusieurs générations ;
- 3) L'hérédité est matriarcale ; les hommes hémophiles ne transmettent pas la maladie à leurs descendants ;
- 4) Les descendants des mâles épargnés restent toujours indemnes.

Telles sont les lois très précises établies par LOSSEN ; mais ces lois ne sont pas absolues et de nombreuses exceptions ont été signalées. L'hérédité matriarcale, en particulier, est loin d'être constante : SCHLÖESSMANN a montré par plusieurs exemples qu'un grand-père hémophile peut transmettre la maladie à ses petits-fils par ses filles, en sautant une génération, ses fils étant indemnes.

D'autre part, il faut insister sur ce fait que le caractère héréditaire d'une hémophilie n'est pas toujours facile à mettre en évidence, l'affection pouvant sauter plusieurs générations et les recherches généalogiques lointaines étant souvent impossibles. Aussi certains tendent-ils à rattacher à l'hémophilie familiale, les cas d'hémophilie sporadique lorsqu'ils se présentent avec l'intensité de signes cliniques et sanguins propre à la grande hémophilie familiale.

En ce qui concerne le problème de l'hémophilie féminine, ce rappel des caractères étiologiques de la diathèse permet les considérations suivantes :

1° Il existe des cas d'hémophilie sporadique ; par conséquent, l'absence du facteur héréditaire en présence d'un état hémophilique chez une femme ne permet pas de repousser le diagnostic d'hémophilie ; on peut d'ailleurs ajouter que, s'il s'agit d'hémophilie grave, à retard de coagulation très important, il y a toutes chances pour qu'il s'agisse de faits d'hémophilie familiale.

2° Dans les cas typiques, l'hérédité matriarcale de l'hémophilie s'oppose à l'hérédité banale de l'hémogénie ; mais les exceptions à la loi de Lossen sont trop nombreuses pour que l'on refuse, par exemple, le diagnostic d'hémophilie féminine chez une femme présentant des accidents hémorragiques et dont le père est hémophile.

3° Un problème inverse se pose. Quand une descendante d'hémophile présente des hémorragies, peut-on, a priori, et quelle que soit la nature des accidents hémorragiques observés, — avec ou sans retard de la coagulation, — parler d'hémophilie ? C'est un problème de définition, mais qui a son importance et qui explique d'ailleurs, selon le sens dans lequel il a été résolu, les divergences entre les auteurs. En d'autres termes, ce qui définit l'hémophilie, est-ce plus le caractère héréditaire et familial avec prédominance masculine ? ou les caractères cliniques et sanguins que nous allons étudier ?

Il semble que la plupart des auteurs récents aient penché pour la première solution : nous rapportons plus loin des observations d'accidents hémorragiques de type hémophilique.

génique et publiées comme hémophilie en raison des antécédents. De même, J. CHALIER, en parlant des hémophilies larvées du sexe féminin rapporte l'histoire d'une mère d'hémophile ayant eu comme uniques manifestations hémorragiques des hémoptysies presque quotidiennes pendant deux ans.

Nous croyons que l'on ne peut résoudre ce problème de définition que par une plus grande précision de termes, en parlant en présence de pareils cas, d'états hémogéniques chez des femmes de souche hémophile, mais il faut les conserver dans le cadre d'une hémophilie, prise dans un sens très large, et conforme à la tradition. On a pu parler encore de familles de saigneurs (bleeders) ; ce terme, plus général, a l'avantage de ne pas préjuger de la nature du trouble sanguin qui peut être différent dans les deux sexes ; mais il ne rend pas compte du fait habituel qu'est la prédominance en pareil cas des troubles dans le sexe masculin et sous l'aspect de l'hémophilie, les hémorragies étant chez les femmes de ces familles, toujours atténuées et beaucoup moins fréquentes, qu'elles se présentent sous le type hémophilique ou hémogénique.

B. SYMPTOMES DE L'HEMOPHILIE

L'allure clinique des hémorragies de l'hémophilie est bien précise, et telle que, dans les cas typiques, elle fournit des éléments de différenciation avec l'hémogénie, tout à fait suffisants.

Dans l'hémophilie, le caractère essentiel des hémorragies est d'être provoqué de telle sorte que, théoriquement, elles ont toujours un aspect franchement accidentel. D'au-

tre part, si l'hémophilie est susceptible de donner des ecchymoses comme l'hémogénie, elle se traduit avec prédilection par deux types d'hémorragies très particulières : les hématomes sous-cutanés ou profonds et les hémarthroses.

Nous empruntons, en la résumant, leur description à J. CHALIER.

Les hémorragies articulaires sont celles qui donnent à l'hémophilie son cachet le plus spécial. Elles sont bien connues depuis LEBERT et ont donné lieu en particulier aux travaux lyonnais de PONCET et de GAYET.

Toutes les articulations peuvent être touchées, mais surtout les genoux et les coudes ; viennent ensuite, comme fréquence, les chevilles, les épaules, les poignets, les hanches ; les petites jointures sont très rarement touchées.

Certains hémophiles finissent par présenter un grand nombre d'articulations malades ; mais au début de l'affection, on note rarement des atteintes diffuses ; l'hémorragie touche une ou deux articulations ; et même, avec l'évolution de la maladie, il est habituel de relever une localisation élective, prédominante ou isolée.

Au genou, par exemple, le début se fait à la suite d'une chute ou d'un faux-pas ou d'un léger choc sur la rotule. Suivant les cas, le gonflement et les douleurs présentent plus ou moins d'intensité et la durée d'évolution de l'accident articulaire est plus ou moins longue, de quelques jours à plusieurs semaines.

Les *hématomes* sont également d'une fréquence remarquable ; ils s'effectuent dans toutes les régions du corps,

tantôt sous-aponévrotiques, tantôt profonds ou intra-musculaires.

A côté de ces deux manifestations hémorragiques tout à fait propres à l'hémophilie, on observe encore, à l'occasion de chocs tout à fait minimes, des ecchymoses de toutes dimensions. Une coupure est chez un hémophile l'occasion d'une hémorragie prolongée, de même, mais non toujours, une intervention chirurgicale. Une avulsion dentaire peut aussi provoquer une perte de sang très importante et souvent alarmante par sa durée.

Telles sont les déterminations hémorragiques habituelles de l'hémophilie. On voit qu'elles ont toutes pour caractère essentiel d'être provoquées. Il y a lieu d'ajouter que, du fait même de ce caractère provoqué, les hémorragies de l'hémophilie sont généralement passagères. Comme le dit CHEVALLIER, « le drame de l'hémorragie externe se joue en quelques heures » ; c'est l'arrêt ou la mort. D'un point de vue théorique, la poussée hémorragique avec arrêt et reprise du saignement, survenant en plusieurs points à la fois, ne se conçoit pas dans l'hémophilie.

Par ces divers caractères, l'hémophilie s'oppose à l'hémogénie. Dans cette dernière diathèse, le malade peut saigner longtemps à l'occasion d'une blessure, d'une avulsion dentaire ; mais ce qui est fondamental ici, c'est la tendance aux saignements spontanés sous forme de purpura, d'épistaxis, de gingivorragie et chez la femme de métrorragies pour ne citer que les déterminations les plus fréquentes de la maladie qui respecte les articulations. D'autre part, la maladie évolue par poussées, absolument spontanées, souvent en relation avec les divers épisodes

de la vie génitale ; pendant ces poussées, des hémorragies peuvent survenir simultanément en différents points de l'organisme.

Tel est le schéma permettant au premier abord un diagnostic différentiel facile entre les deux affections.

En réalité, il en est souvent autrement, et nombreux sont les cas litigieux où le tableau clinique paraît participer à la fois à l'une et à l'autre affection.

En ce qui concerne l'hémophilie, elle peut en effet s'accompagner d'hémorragies tout à fait insolites et que l'on ne peut vraiment pas considérer comme accidentelles. En dehors des épistaxis et des gingivorragies qui, plus souvent spontanées, peuvent être parfois provoquées ; on observe dans l'hémophilie des hémoptysies, des mœlenas, des hématuries, plus rarement des hémorragies méningées. Si l'on peut discuter pour toutes ces hémorragies une origine mécanique, un véritable traumatisme interne, elles passent aux yeux de l'observateur pour des hémorragies spontanées.

Il est d'ailleurs, très difficile souvent, de mettre en évidence le caractère provoqué d'une hémorragie, un traumatisme insignifiant qui a pu passer inaperçu du malade, suffisant à la déclencher. Il en est très fréquemment ainsi pour les hémarthroses qui peuvent survenir à la suite d'un seul faux-pas ; un grand nombre des accidents articulaires de l'hémophilie seraient d'ailleurs, d'après Mme ODRU-TROCMÉ de nature purement rhumatismale, sans véritable hémorragie. Le diagnostic est particulièrement ardu en présence des ecchymoses dont l'interrogatoire ne

permet pas toujours de préciser le caractère spontané ou provoqué.

Enfin, l'hémophilie grave est susceptible d'évoluer par poussées, comme l'ont bien montré CHALIER d'une part, et M^{me} BAUD, dans sa thèse. Il s'agit certes de poussées plus longues, plus étalées que dans l'hémogénie et pendant lesquelles les hémorragies gardent leur caractère provoqué ; mais lorsque celui-ci est difficile à affirmer, l'allure générale de l'affection avec des périodes hémorragiques et des périodes de latence, peut évoquer l'hémogénie.

Inversement l'hémogénie peut, nous l'avons déjà dit, se manifester à la fois par des saignements provoqués et spontanés ; mais elle peut, aussi, simuler l'hémophilie par l'apparition d'hémarthroses classiquement pathognomoniques de cette dernière et qui se voient toutefois dans l'hémogénie comme en témoigne une observation d'ISCH-WALL dans sa thèse.

On voit donc qu'en dehors des cas typiques, se manifestant essentiellement par du purpura dans l'hémogénie, par des hémorragies toujours nettement provoquées dans l'hémophilie, le tableau clinique peut être incertain. En ce qui concerne le problème de l'hémophilie féminine, il en résulte — et la lecture des observations antérieures à 1910 nous a confirmé dans cette opinion — que le diagnostic n'est pas toujours possible par les seules données de la clinique et l'on ne peut généralement sans les épreuves sanguines, aujourd'hui classiques, faire qu'un diagnostic de probabilité.

C. STIGMATES SANGUINS DE L'HEMOPHILIE

L'anomalie fondamentale du sang de l'hémophile c'est un retard, plus ou moins considérable, du temps de coagulation. Normalement, le sang prélevé par ponction veineuse et recueilli dans un tube à essai stérile, se coagule au bout d'un temps variable, 4 à 10 minutes environ, parfois légèrement plus, mais la limite supérieure du temps de coagulation normal n'excède jamais un quart d'heure.

Dans les petites hémophilies, en particulier dans l'hémophilie sporadique, le temps de coagulation peut atteindre simplement 30 à 40 minutes. Mais dans les grandes hémophilies, le retard est beaucoup plus important ; souvent, la coagulation n'est complète qu'au bout de 2 heures et parfois même, elle demande pour s'opérer 10 heures et plus.

Etant donné la lenteur de la coagulation, il s'effectue une sédimentation d'une couche de globules qui se trouve surmontée d'une couche liquide. C'est dans cette couche liquide que commence la coagulation, coagulation plasmatique commençant pas la surface libre et par les bords. Cette coagulation se propage ensuite aux globules, mais la couche globulaire n'est immobilisée que très tardivement. Enfin, le caillot se rétracte, surtout dans sa partie blanche, et il se produit parfois (P.-E. WEIL) un phénomène d'émiettement du caillot.

Ce retard considérable de la coagulation et les troubles qui en résultent dans la formation du caillot sont les caractères essentiels du sang de l'hémophile.

Le temps de saignement est, au contraire, normal ; le nombre des plaquettes n'est pas diminué ; quant au signe

du lacet, décrit par WEIL et CHALIER dans le purpura chronique, il se retrouve ici sous un aspect très différent : sous forme d'une ecchymosé circulaire au niveau de la striction et un peu au-dessous d'elle.

Quant aux taux du calcium sanguin et du fibrinogène, ils ont été trouvés normaux par la plupart des auteurs.

L'hémophilie, possède, en définitive, des stigmates sanguins très particuliers et qui l'opposent à l'hémogénie. Dans cette dernière affection, on peut observer une légère augmentation du temps de coagulation, qui ne dépasse pas 20 minutes, mais surtout, le temps de saignement est très augmenté, le caillot est irrétractile, les plaquettes sont habituellement en nombre diminué et la pose d'un garrot détermine localement la formation d'éléments purpuriques.

En résumé, c'est dans la seule étude des caractères sanguins que l'on peut trouver des éléments de certitude pour affirmer ou repousser le diagnostic d'hémophilie chez la femme. Etant donné, en effet, la très grande fréquence de la diathèse hémogénique dans le sexe féminin, la difficulté de préciser souvent le caractère provoqué ou spontané des hémorragies et la possibilité de l'association de ces deux types d'hémorragie chez la même malade, il faut exiger pour faire le diagnostic d'hémophilie, au sens strict, chez une femme, l'augmentation importante et isolée du temps de coagulation. En l'absence de ce critère, un très grand nombre des observations que nous avons dépouillées et que nous allons maintenant passer en revue ne peuvent être classées avec certitude.

CHAPITRE III

Etude des Observations

Formes cliniques

de l'Hémophilie féminine

Nous avons pu retrouver un nombre assez important d'observations, 59 en tout, publiées comme des cas d'hémophilie féminine. Un certain nombre de cas publiés, en particulier par DE BOVIS, nous ont échappé, et les difficultés d'une bibliographie surtout étrangère nous ont empêché de la faire absolument complète.

Parmi nos observations, le plus grand nombre d'entre elles sont antérieures à 1910. Nous avons conservé de celles-ci les cas où des descriptions suffisamment précises permettent de faire le diagnostic d'hémophilie probable. Nous avons, au contraire, éliminé les observations suivantes où il ne s'agit certainement pas d'hémophilie :

Les 3 observations de Grandidier qui sont des cas d'hémogénie, héréditaire pour le deuxième d'entre eux ;

Les 3 observations de Kehrer qui concernent des hémogénies se manifestant au cours de la grossesse ;

Celle très détaillée de Cohen où il s'agit d'une femme hystérique et purement hémogénique ;

elle de Macnamara où la malade, hémogénique, appar-

tient à une famille dont les membres sont sujets à des épistaxis répétés ;

lée du temps de coagulation. En l'absence de ce critère,

Celle de Bastard, intitulée hémophilie avec purpura hémorragique ; on y trouve uniquement des manifestations hémogéniques ;

Celle de Jardine intéressant une fillette morte à 20 jours d'hémorragies profuses et sans antécédents hémophiliques ;

Trois des observations de la thèse de Marcu (observations 2, 3 et 4) : malades présentant des hémorragies au cours de l'accouchement et sujettes les deux premières à des épistaxis et la troisième à des hémorragies après avulsion dentaire ;

Une observation de Reecht, intitulée métrorragie chez une vierge hémophile, présentant, en réalité, un purpura chronique ;

Celle de Townsend présentant une histoire typique d'hémogénie ;

Celle de Danel, donnée comme une hémophilie héréditaire fruste chez une primipare et qui nous paraît être, plus exactement, un purpura héréditaire à manifestations génitales, la malade, ayant comme sa mère des hémorragies abondantes dans ses suites de couches ;

Celle de Brittin, cas d'hémorragie du nouveau-né chez une fillette dont la mère présente uniquement des hémorragies profuses après chaque accouchement ;

Celle de Brook présentant une femme de souche hémophile mais qui ne souffre que des hémorragies post-partum ;

Celle de Brosset, publiée dans le *Lyon Médical* comme un cas de vomissement incoercible de la grossesse avec hémophilie ; l'auteur fait le diagnostic d'hémophilie sur l'existence d'hématémèses et d'hémorragie génitales intarissables, après un avortement ;

Celle d'Osler où il s'agit d'une jeune fille ayant dans ses antécédants paternels des parents sujets à épistaxis et purpura et qui meurt elle-même dans une scène d'hémogénie ;

Celle très détaillée de Trembur, décrite comme hémophilie et qui est très certainement une hémogénie, d'autant que le temps de coagulation a été mesuré suivant les examens de 2 min. 30 à 5 min. 10 ;

Celle d'Ahlfeld, observation d'hémorragie mortelle post-partum où l'auteur s'autorise de l'absence de fibrinogène dans le sang perdu pour porter le diagnostic d'hémophilie, ce qui nous paraît manifestement insuffisant ;

Celle de Hamilton qui est très probablement une histoire d'hémogénie malgré l'absence de purpura ;

Enfin celle de Fleig et Rouville, observation de métrorragies qui sont d'origine hémogénique.

A ces 24 observations, nous ajouterons des observations plus récentes qui ne méritent certainement pas d'être classées dans le cadre de l'hémophilie ; il en est ainsi des cas suivants :

Celui de Keiffer qui concerne des épistaxis graves survenus au cours d'une grossesse et ayant disparu immédiatement après l'expulsion spontanée du fœtus ;

Celui de Hess, rapporté par divers auteurs, où il s'agit d'une jeune fille hémogénique appartenant à une famille

de saigneurs, mais la diathèse familiale n'est pas du type hémophilique ;

L'observation de Kugelmass et Tritsch, cas d'hémorragies digestives chez 2 fillettes et 2 garçons, dont la mère présentait un retard de la coagulation ;

Et la deuxième observation de Bauer et Wehefritz, qui est une observation d'hémogénie à forme génitale avec légère augmentation du temps de coagulation.

Il reste 31 observations qui méritent d'être retenues et qui permettent d'étudier de près le problème de l'hémophilie féminine.

Ces observations peuvent se grouper sous 4 chefs qui représentent autant de formes cliniques de l'hémophilie féminine :

1° Dans un premier groupe de faits, le plus nombreux, nous avons classé des accidents hémorragiques survenant chez des femmes de souche hémophile et conductrices d'hémophilie.

2° Nous groupons sous le titre d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste, 4 observations de familles où l'on observe des accidents hémorragiques survenant uniquement chez les femmes et dont le substratum sanguin est une augmentation modérée du temps de coagulation accompagnée d'une diminution relative du nombre des plaquettes.

3° La troisième forme clinique est constituée par quelques faits presque tous discutables d'hémophilie féminine sporadique.

4° Enfin, le dernier groupe d'observations concerne des cas d'hémophilo-hémogénie.

**A. LES ACCIDENTS HÉMORRAGIQUES
CHEZ LES FEMMES DE SOUCHE HÉMOPHILE
(hémophilie féminine vraie)**

I. — ETUDE DES OBSERVATIONS

Nous classons ici une quinzaine d'observations, dont cinq, il est vrai, prêtent à discussion.

Toutes ces observations intéressent des femmes appartenant à des familles d'hémophiles et qui présentent elles-mêmes des accidents hémorragiques ; mais, tant par l'intensité des hémorragies que par les stigmates sanguins sous-jacents aux signes cliniques, ces observations sont très diverses.

Dans un certain nombre de cas, elles revêtent franchement le type hémophilique ; dans d'autres, au contraire, sans la notion d'hérédité hémophile, on porterait le diagnostic d'hémogénie ; enfin, il existe un certain nombre d'observations discutables que nous rapporterons à la fin.

1° ACCIDENTS DE TYPE HÉMOPHILIQUE

De ce type sont les observations suivantes :

1.

OBSERVATION I (résumée)

(FOULIS et CRAWFORD, *Brit. Med. Jour.*, 29 sept. 1934, p. 594)

Il s'agit de deux sœurs, descendantes d'hémophiles. Leur père est en effet hémophile. Ses trois fils sont sains. Un de ses frères a trois filles saines, mais le fils de l'une d'elles est hémophile.

L'une des malades rentre à l'hôpital, 3 jours après un accouchement pour des hémorragies importantes causées par une déchirure du vagin. Ces hémorragies exigent des

points de suture et une transfusion qui donne des résultats satisfaisants. La malade avait été une fois saignée à blanc après une avulsion dentaire.

La sœur de la malade, examinée avant une opération gynécologique, a montré un temps de coagulation prolongé.

Toutes les deux disent présenter des hémorragies répétées et prolongées à l'occasion de blessures insignifiantes.

En somme, malgré l'imprécision de cette observation et l'absence de temps de coagulation chez la première malade, on peut considérer ce cas comme étant un exemple d'hémophilie féminine vraie. Il est à noter que cette hémophilie a été, contrairement à la loi de Lossen, transmise aux deux malades par leur père. Cette hémophilie, chez l'une, n'avait pas donné de grands accidents hémorragiques et chez l'autre, il n'y eut que deux grands accidents hémorragique dont l'un après une avulsion dentaire et l'autre après un accouchement.

Dans l'observation suivante l'hémophilie vraie est également indiscutable, et il s'agit ici d'une femme conductrice d'hémophilie et qui transmet la maladie à l'un de ses fils.

OBSERVATION II (résumée)

(BAUER et WEHEFRITZ (III), *Arch. für Gynäk.*, 121, 1924, p. 462)

La malade, âgée de 45 ans, mariée depuis quelques années, a toujours été régulièrement réglée, sans hémorragies abondantes. Dès qu'elle se fait une petite blessure, elle présente de fortes hémorragies. L'examen sanguin est tout à fait normal, le temps de coagulation est normal, le caillot est rétractile au bout de 24 heures, les plaquettes sont au nombre de 360.000.

La malade appartient à une famille d'hémophiles. Elle a deux frères, dont l'un est mort d'hémorragies dues à des bles-

sures, l'autre d'hémorragie cérébrale ; un frère de sa mère est également hémophile.

Un fils de la malade dont la naissance s'effectua normalement, est mort à 14 ans d'hémorragie à la suite d'une opération. La fille de la malade est saine.

En somme, cette malade appartient à une famille d'hémophiles et est conductrice d'hémophilie ; elle-même présente une tendance hémorragique qui se manifeste lorsqu'elle se blesse ; il est à noter qu'elle n'a pas de stigmate sanguin d'hémophilie, ce qui est contraire à l'opinion de Schlössmann pour qui toutes les conductrices d'hémophilie ont un temps de coagulation augmenté. Malgré l'absence de ce stigmate sanguin, on peut considérer la malade comme présentant une petite hémophilie féminine vraie.

Voici maintenant l'observation d'ARKWRIGHT qui paraît avoir des éléments suffisants pour affirmer l'hémophilie familiale.

OBSERVATION III (résumée)
(ARKWRIGHT, *Lancet*, 1902, p. 737)

La malade n'a d'autres antécédents familiaux hémorragiques qu'un frère qui présente souvent des saignements abondants après des blessures insignifiantes.

A 19 ans, la malade a présenté un saignement qui dura deux jours après une blessure superficielle d'un doigt. A 22 ans, elle eut à deux reprises, dans la même année, une hémorragie très profuse après extraction dentaire.

A 27 ans, elle eut une blessure au talon qui saigna quelques jours ; la même année, une petite blessure d'un doigt saigna 3 jours. A cet âge s'installa un syndrome de Raynaud avec troubles trophiques des orteils.

A 30 ans, elle présenta une hémorragie gingivale sans cause, et elle mourut la même année d'hémorragie méningée.

Cette observation peut être interprétée comme un cas d'hémophilie en raison du caractère nettement provoqué des hémorragies (sauf les hémorragies de la 30^e année). Bien que la malade n'ait pas d'autres antécédents familiaux hémorragiques, la présence d'accidents hémorragiques, également de type hémophile chez son frère, suffit à authentifier le diagnostic d'hémophilie familiale vraie.

Il en est de même de l'observation suivante :

OBSERVATION IV (résumée)

(MILDRED WARDE, *Brit. Med. Jour.*, 6 octobre 1923, p. 599)

Malade de 47 ans, entrant à l'hôpital pour carcinome du mamelon et qui déclare saigner facilement et fréquemment.

Sa grand' mère paternelle et le père de celle-ci présentaient la même tendance. Son père se faisait facilement des ecchymoses et était sujet à des épistaxis tous les quinze jours ; il présentait aussi du gonflement de ses articulations à la suite de chocs très légers. Il mourut d'hémorragies à la suite d'une fracture de jambe.

Il y a aussi quelques hémophiles chez les enfants de ses sœurs qui sont elles-mêmes saines.

A 10 ans, la malade eut une hémorragie très abondante à la suite d'une extraction dentaire. Plus tard, elle eut une hémorragie grave après une blessure du pouce.

A 21 ans, l'incision d'un abcès labio-gingival donna lieu à une hémorragie sévère. Elle eut encore une hémorragie importante à la suite de la naissance de son fils qui mourut d'hémorragie rectale à 5 ans.

Depuis, la malade n'a pas saigné de manière à mettre ses jours en danger. Le temps de coagulation est de 3 minutes.

Après des soins pré-opératoires, l'excérèse du carcinome a été pratiquée sans incident hémorragique.

En somme, l'hémophilie s'est traduite par des accidents hémorragiques sérieux jusqu'à la naissance du fils de la malade, lui-même hémophile. Ces accidents ont revêtu le type hémophile. On ne peut refuser le diagnostic d'hémophilie sur l'absence de retard de la coagulation, l'examen ayant été pratiqué longtemps après la disparition de accidents hémorragiques graves.

Voici maintenant une observation, où l'hémophilie d'allure également grave, s'est terminée par la mort après un accouchement.

OBSERVATION V (résumée)

(SCHULTZ, *Folia Hæmato.*, nov. 1930, p. 310)

Il s'agit du seul cas féminin d'hémophilie dans une famille où 6 cas ont été observés.

Les manifestations hémorragiques ont apparu à 7 ans : saignements cutanés et gingivarrogies à l'occasion d'avulsions dentaires ; puis, hémorarriges articulaires des genoux et des coudes ayant abouti à l'ankylose partielle de ces articulations.

L'apparition des règles, à 17 ans — règles normales de durée et d'intensité — ont entraîné l'amélioration de l'état général et la rétrocession des phénomènes hémophiliques.

Puis la malade se marie, et trois ans aprs, elle meurt des suites de couches après avoir présenté des hémorragies abondantes et un hématome des grandes lèvres.

Bien qu'il n'y ait pas eu d'examen sanguin pratiqué, on ne peut pas rejeter le diagnostic d'hémophilie pour les hémarthroses et les hémorragies provoquées présentées par cette descendante d'hémophiles au cours de son enfance. Il est assez curieux de noter la régression des

hémorragies lors de l'apparition des règles, qui se sont installées tardivement.

Les observations suivantes sont empruntées à l'article très important de BAUER et MELLER paru en 1936.

OBSERVATION VI (résumée)

(BAUER et MELLER (IV), *Zeitschf. Klin. Med.*, T. 130, 1936)

Il s'agit d'une femme de 69 ans, qui présente depuis son enfance une prédisposition aux hémorragies. A l'âge de 18 ans, elle eut une hémorragie profuse à la suite d'une avulsion dentaire ; à l'âge de 40 ans, une petite ulcération des gencives provoqua une hémorragie qui dura une heure. A 64 ans, elle eut un épistaxis qui ne fut arrêté qu'au bout de 4 jours ; à 66 ans, elle fit encore de nouvelles hémorragies nasales et pharyngées.

L'examen montra chez elle avec une diminution du nombre des plaquettes à 56.000 et un temps de saignement de 7 minutes, un retard de la coagulation qui atteint 50 minutes.

La fille de cette malade âgée de 38 ans, a eu à 16 ans, une si forte hémorragie après une blessure insignifiante des doigts qu'elle dut subir une transfusion sanguine. D'autre part, elle présente fréquemment des hématomes sous-cutanés et de fortes hémorragies après avulsion dentaire. Pourtant, le temps de coagulation de cette malade n'est que légèrement augmenté : 25 minutes (temps de saignement : 5 min. ; plaquettes 240.000).

Un frère de la malade, bien que n'ayant jamais eu d'hémorragie a un temps de coagulation très augmenté : 150 minutes (T. S. : 1 min., plaquettes : 235.000).

Un deuxième frère a eu dans son enfance des épistaxis et des gingivorragies : T. C. : 110 min. T. S. : 3 min., plaquettes : 190.000.

Enfin, un troisième frère qui a présenté dans l'enfance les mêmes hémorragies, a un temps de coagulation et un temps de saignement normaux ; seul le nombre des plaquettes est diminué à 108.000.

Cette observation est très curieuse et présente un cas

de transition avec d'autres variétés d'hémophilie que nous allons bientôt aborder. En effet, les deux malades du sexe féminin de cette observation associent à une hémophilie très nettement prédominante, un élément hémogénique dont témoignent la légère augmentation du temps de saignement et la thrombopénie très marquée chez la mère. Il s'agit de malades appartenant à une famille d'hémophiles ainsi que le montrent l'histoire et l'examen du sang des trois frères de la mère ; mais il y a lieu de noter l'association chez deux des frères d'une thrombopénie relative et d'autre part, la prédilection dans cette famille des accidents pour le sexe féminin. Ce cas est à rapprocher pour cette raison des observations que nous étudierons tout à l'heure sous l'étiquette d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste.

L'observation suivante, des mêmes auteurs est encore un cas de transition.

OBSERVATION VII (résumée)

(BAUER et MELLER (V), *Zeitschf. Klin. Med.*, T. 130, 1936)

Malade de 26 ans, au sixième mois d'une grossesse et qui entre à la clinique parce qu'elle présente des épistaxis de plus en plus abondantes. Elle est sujette depuis son enfance aux épistaxis et aux hémorragies après extraction dentaire. Cette tendance hémorragique va en s'améliorant depuis l'âge de 18 ans ; mais depuis la grossesse une aggravation progressive se produit. La malade avait toujours eu des règles très abondantes et d'une durée de 8 jours.

L'examen du sang montre un temps de coagulation à 100 minutes, un temps de saignement à 1 minute et une thrombopénie relative à 100.000.

Or il s'agit d'une malade dont le père a présenté dans sa jeunesse des accidents hémorragiques de type hémophile : hématomes sous-cutanés après de petits traumatismes et aussi épistaxis, accidents qui ne se sont pas reproduits depuis longtemps ; et l'examen du sang révèle chez lui un retard de la coagulation important : 90 minutes.

D'autre part, la sœur de la malade, bien que n'ayant jamais eu d'hémorragie a un temps de coagulation à 120 minutes.

En somme, la malade est certainement de souche hémophile. Elle présente surtout, fait curieux, des épistaxis influencés défavorablement par la grossesse et des ménorragies qui évoquent plutôt le diagnostic d'hémogénie et pourtant, l'examen du sang rectifie le diagnostic dans le sens de l'hémophilie. Il y a lieu de noter aussi la latence remarquable de la tare sanguine pourtant très accusée chez la sœur de la malade. Il s'agit chez la malade elle-même d'un fait de transition avec les observations que nous allons aborder où les accidents hémorragiques chez des femmes de souche hémophile prennent le type clinique et les stigmates sanguins de l'hémogénie.

A ces 7 observations précises d'accidents du type hémophilique l'on pourrait ajouter d'autres faits cités dans des articles d'ensemble et qui pourraient se situer dans le même groupe. C'est ainsi que J. CHALIER, parlant de la sœur d'un de ses malades, signale son aptitude à réaliser des ecchymoses sous l'influence de traumatismes insignifiants, tels que le pincement des téguments.

SCHLOESSMANN a trouvé au moins dans trois cas chez des femmes de souche hémophile présentant des accidents hémorragiques, tels qu'épistaxis, métrorragies, gingivor-

ragies et saignements cutanés, une modification de la coagulation dans le sens d'un retard évident, mais peu prononcé.

2° ACCIDENTS DE TYPE HEMOGENIQUE

Ici, les stigmates sanguins sont ceux de l'hémogénie. On ne peut admettre le diagnostic d'hémophilie que par la notion d'hérédité, les malades appartenant à des familles d'hémophiles.

C'est le cas de deux familles dont l'histoire est rapportée succinctement par WILLEBRAND.

OBSERVATION VIII (résumée)

(BUCKMANN (in WILLEBRAND, XX) *Acta. Medic. Scand.*,
76, 1931, p. 521)

Il s'agit d'une fillette de 5 ans dont l'arrière-grand-père, le grand-père et le père ainsi que quatre frères et une sœur de celui-ci sont hémophiles.

Depuis un an et demi, elle présente de fréquents épistaxis, saigne souvent pour des blessures insignifiantes ; elle a failli mourir d'hémorragie après une morsure de langue et est couverte d'ecchymoses. Or, le temps de coagulation est normal ainsi d'ailleurs que le nombre des plaquettes ; mais le temps de saignement est augmenté, sans qu'il y ait d'irrétactilité du caillot.

En dépit de ses caractères sanguins un peu paradoxaux et malgré l'allure clinique, l'on est obligé de classer ici cette observation sur la foi de l'augmentation du temps de saignement.

Il en est de même de la suivante :

OBSERVATION IX (résumée)
(LITTLE et AYCIS (in WILLEBRAND, XXIV)

Il s'agit d'une famille, dont de très nombreux membres, tant masculins que féminins sont déclarés hémophiles.

Les auteurs s'arrêtent au cas de deux fillettes :

L'aînée, âgée de 13 ans, a présenté pendant toute sa vie une tendance aux hémorragies ; à 5 ans, elle a fait un grand hématome après un coup ; plus tard, elle a présenté des hémarthroses, des épistaxis et des gingivorragies. Ses règles sont très abondantes et très prolongées. On décide de pratiquer une splénectomie qui entraîne la mort de la malade.

La sœur cadette, âgée de 9 ans, présente de fortes épistaxis, des gingivorragies et des hémarthroses. L'examen du sang montre un nombre de plaquettes normal, un T. S. prolongé alors que le T. C. est normal.

Ces deux fillettes, par leur histoire clinique, sont aussi près de l'hémogénie que de l'hémophilie. D'ailleurs, la deuxième d'entre elles a effectivement un temps de saignement prolongé et chez la première, on a été amené à tenter une splénectomie comme s'il s'était agi d'hémogénie vraie ; et, pourtant, les malades appartenant à une famille d'hémophiles, il y a tout lieu d'imputer les accidents à la diathèse familiale.

3^e OBSERVATIONS DISCUTABLES

Nous sommes obligé de rapporter ici un certain nombre d'observations où l'on ne peut absolument affirmer que la diathèse familiale en cause est bien l'hémophilie.

C'est le cas de deux observations de la thèse de RESAL.

OBSERVATION X (résumée)
(RESAL (I), *Thèse de Paris*, 1861)

Dans la famille de la malade, tant du côté paternel que maternel, on trouve des cas très nombreux d'épistaxis dont un certain nombre se sont terminés par la mort. Un des frères de la malade est franchement hémophile.

La malade âgée de 32 ans, présente depuis l'âge de huit ans des épistaxis à répétition. Ses règles ont toujours été abondantes et durent de huit à douze jours. Elle accoucha à 24 ans d'une fille sans présenter d'hémorragie notable.

La malade n'a jamais présenté d'hémorragies provoquées ; elle meurt à 32 ans au cours d'une scène de purpura avec épistaxis abondantes. Le sang d'origine nasale formait un caillot volumineux et rouge vif.

En somme on est en présence d'une histoire d'hémogénie dans une famille qualifiée d'hémophile par l'auteur ; mais où la diathèse familiale paraît se manifester uniquement par des épistaxis ; il peut donc s'agir dans cette famille de maladie de RENDU-OSLER et le diagnostic d'hémophilie féminine à type hémogénique est ici douteux.

La deuxième observation de RESAL est plus intéressante car la malade présente des hémorragies plus proches du tableau typique de l'hémophilie.

OBSERVATION XI (résumée)
(RESAL (II), *Thèse de Paris*, 1861)

Il s'agit d'une femme de 23 ans, seule survivante d'une famille dont la mère, morte d'hémoptysies et de métrorragies a eu d'un premier lit, cinq garçons, tous morts d'hémorragies dans les deux premières années et d'un deuxième lit, treize filles toutes mortes d'hémoptysies avant 23 ans, sauf la malade.

Celle-ci a des règles abondantes depuis l'âge de 12 ans. A 4 ans, à la suite d'une chute, elle eut le genou droit gonflé et douloureux pendant six semaines et depuis, chaque printemps, le genou devient gonflé et douloureux.

Quand elle se coupe, elle saigne assez peu de temps ; mais, il y a 4 ans, des ventouses sur la nuque entraînèrent des hémorragies importantes ; de même, lors d'une avulsion dentaire, elle eut une hémorragie abondante et très difficile à arrêter. Elle n'a jamais présenté de suffusions hémorragiques sous la peau.

Elle présenta des hémorragies spontanées, nasales, vaginales et pulmonaires, à la suite, selon l'auteur, d'une émotion très forte.

La malade rentre pour accoucher ; elle a présenté à 7 mois de sa grossesse, une hémorragie peu abondante, sans cause ; l'accouchement est suivi de pertes considérables.

Dans cette observation curieuse, où 17 frères ou sœurs de la malade succombent d'une diathèse hémorragique héritée de leur mère, on ne peut affirmer qu'il s'agisse d'hémophilie. La malade, seule survivante de la famille présente des hémorragies difficilement classables ; le caractère provoqué de la plupart des hémorragies et l'absence de purpura sont en faveur de l'hémophilie.

L'observation de SQUIRE est aussi sujette à caution en ce qui concerne l'hémophilie familiale :

OBSERVATION XII (résumée)

(SQUIRE, *Brit. Med. Journ.*, mai 1910, p. 1.168)

Il s'agit d'une fillette de 3 ans.

Quelques membres de sa famille du côté paternel crachaient du sang.

L'enfant présentait une vaste ecchymose sus-orbitaire à la naissance. Elle a toujours eu tendance à se faire des ecchymoses quand elle tombe.

A 1 an, elle présenta, en même temps qu'une bronchite, un moelena important.

A 2 ans, elle fit une hémorragie profuse qui dura 4 jours à la suite d'une blessure des doigts.

A 3 ans, elle mourut à la suite d'hémorragies buccales à répétition.

On ne peut admettre ici, malgré l'opinion de l'auteur, le diagnostic d'hémophilie familiale sur le simple fait que quelques membres de la famille crachent du sang. Quant à l'enfant, elle paraît présenter à la fois des hémorragies provoquées et spontanées et il n'est pas sûr chez elle, en l'absence de stigmates sanguins qu'il s'agisse d'hémophilie.

Une des observations que BAUER et WEHEFRITZ proposent pour établir l'existence de l'hémophilie chez la femme est passible des mêmes critiques et rentre aussi dans ce groupe.

OBSERVATION XIII (résumée)

(BAUER et WEHEFRITZ (I), *Arch. f. Gynäk.*, 121, 1924, p. 462)

Il s'agit d'une femme de 39 ans.

Sa mère avait de fortes hémorragies pour des blessures insignifiantes et ses règles étaient abondantes et prolongées.

Son frère a été sujet jusqu'à 16 ans à de fréquents épistaxis.

La malade eut à un an une hémorragie qu'on eut de la peine à arrêter après une petite blessure du pied gauche.

Ses règles, depuis l'âge de 12 ans sont toujours profuses et l'obligent ainsi à rester au lit plusieurs jours.

Elle eut un accouchement sans pertes de sang importantes, mais par la suite on dut faire une colporraphie qui fut l'occasion de fortes hémorragies.

Un deuxième accouchement fut suivi de pertes très abondantes. Elle fut traitée par ovariectomie totale, ce qui produisit une grande amélioration. Elle subit ultérieurement une appendicectomie et une cholécystectomie sans hémorragies notables.

Mais la malade continue à saigner abondamment pour la moindre blessure et si elle rentre à l'hôpital, 13 ans après l'ovariectomie, c'est en raison de la formation de grandes ecchymoses d'apparition spontanée, et parce qu'elle vient de présenter une hématurie.

L'examen du sang montre que le signe du lacet est positif ; au bout de 15 minutes apparaissent de nombreuses taches purpuriques. En outre, la coagulation sur lames commence au bout de 3 minutes, mais n'est complète qu'après 28 minutes. Le caillot ne se rétracte pas et ne donne pas de sérum. Il y a 150.000 plaquettes.

En somme, la malade paraît présenter une histoire de type plutôt hémogénique ou peut-être hémogéno-hémophilique. Elle présente, en effet, de nombreuses hémorragies spontanées et inversement, la coagulation, si elle est un peu longue à se parfaire — comme cela se voit dans l'hémogénie — commence dans un délai normal. Le signe du lacet est d'ailleurs positif et le caillot est irrétractile. Il peut s'agir d'état hémogénique chez une femme de famille hémophile, mais cette notion d'hémophilie familiale est ici encore discutable.

L'observation de R. DE LIMBECK rapportée dans la thèse de MARCU concerne une famille où de nombreux membres,

tant féminins que masculins sont déclarés hémophiles, mais il n'est rien de moins certain.

OBSERVATION XIV (résumée)

(R. DE LIMBECK (in MARCU, (I), *Thèse de Paris*, 1892)

L'aïeule morte à 75 ans a commencé à présenter des accidents hémorragiques à 60 ans sous forme d'épistaxis rebelles et répétés.

Elle eut deux fils et une fille ; les deux fils ne sont pas hémophiles ; mais la fille est une grande hémophile dès l'âge de la puberté. Elle souffrait d'épistaxis rebelles se répétant plusieurs fois par mois.

Elle eut 14 enfants, dont 4 moururent en bas-âge, un cinquième à 16 ans. Même après son mariage, elle présenta des épistaxis et des gingivorragies. Elle perdait énormément de sang après chaque accouchement.

Parmi ses enfants :

Une fille a présenté depuis la puberté des signes de grande hémophilie et l'un de ses garçons a des épistaxis ;

Un garçon a saigné jusqu'à 16 ans ;

Une fille a eu des hémorragies nasales et buccales à 12 ans : de ses 4 enfants, un garçon est un grand hémophile, une fille et un garçon ont des épistaxis et le 4^e est sain ;

Une fille est une grande hémophile et a avorté trois fois ;

Quatre autres fils sont des hémophiles dont l'un est mort à 16 ans d'hémorragie cérébrale.

Il s'agit d'une famille de saigneurs, mais l'imprécision de l'observation interdit d'affirmer l'hémophilie franche chez les sujets mâles de la famille. Les femmes de cette famille paraissent au contraire présenter des troubles du type de l'hémogénie apparaissant à la puberté et se manifestant uniquement par des hémorragies spontanées, surtout génitales.

II. — DESCRIPTION CLINIQUE

Si l'on dresse le bilan des accidents hémorragiques chez les femmes de familles hémophiles on voit qu'il se borne à 9 observations indiscutables. Pour étudier l'aspect de l'hémophilie féminine dans ces familles, nous ne pouvons en effet retenir les 5 observations très discutables que nous avons rapportées essentiellement pour montrer la complexité de cette étude et la difficulté d'un diagnostic rétrospectif surtout lorsqu'il n'est pas basé sur les données de l'examen du sang.

Ces 9 observations nous permettent de dresser sommairement le tableau de l'hémophilie féminine familiale. Elles intéressent 9 familles d'hémophiles dans lesquelles on trouve en tout 12 femmes présentant des accidents hémorragiques. Il est impossible de fixer la fréquence relative de ces cas d'hémophilie féminine par rapport aux cas d'hémophilie masculine dans les mêmes familles, les observations n'étant, à ce point de vue, pas assez complètes et ne remontant pas, en général, au-delà d'une ou deux générations ; cette fréquence, à s'en tenir aux données des observations paraît assez élevée, de l'ordre d'un cinquième, mais on ne peut accorder de valeur absolue à ce chiffre.

Les résultats de l'examen sanguin obligent à distinguer deux formes dans la description de l'hémophilie féminine familiale.

Les cas les plus nombreux (9 femmes en tout dans 7 familles) peuvent être considérées comme des cas d'hémophilie féminine vraie ; bien moins fréquents sont les cas d'hémophilie féminine à type hémogénique. Nous décrivons ces deux types successivement :

1° L'HEMOPHILIE FEMININE FAMILIALE VRAIE

Les premières manifestations de la diathèse apparaissent en général dans l'enfance. Dans 2 cas, l'époque est imprécisée, mais dans tous les autres cas, l'observation relate que la malade a commencé à saigner dans l'enfance. Une seule malade n'a vu, semble-t-il, apparaître d'hémorragies qu'à 16 ans. Il est important de préciser que le début n'a aucun rapport avec la puberté et lui est généralement antérieur, il y a là une différence avec l'hémogénie qui mérite d'être relevée.

Les déterminations hémorragiques de la diathèse sont diverses. Ce qui se trouve le plus souvent signalé, c'est une aptitude aux hémorragies prolongées pour des blessures insignifiantes. Le fait est expressément noté 7 fois. Une malade a dû subir une transfusion après une petite blessure des doigts.

Aussi souvent, on relève dans l'histoire de la malade des hémorragies graves après avulsion dentaire, et souvent à plusieurs reprises chez la même malade.

On note encore des hématomes sous-cutanés importants dans deux cas et des hémarthroses des genoux et des coudes avec ankylose partielle dans un seul cas, ayant d'ailleurs abouti à la mort ultérieurement.

Deux malades sont sujettes à des épistaxis rebelles et répétés.

Quant aux ménorragies, il y a lieu de souligner qu'on ne les trouve notées que dans un cas et encore s'agit-il simplement de règles un peu prolongées et durant huit jours. Il y a donc là encore une très grande différence avec l'hémogénie et par ce point, notre étude basée sur

des faits peu nombreux, mais précis est en contradiction avec l'opinion des classiques et, en particulier de DE BOVIS pour qui les règles des hémophiles sont, dans la plupart des cas, abondantes et prolongées.

Si les femmes hémophiles et de familles hémophiles n'ont pas de ménorragies notables, par contre la grossesse est pour elles extrêmement dangereuse.

La grossesse elle-même est habituellement bien supportée et ne s'accompagne pas d'hémorragies notables. Dans un cas pourtant, on vit survenir des hémorragies nasales rebelles. Surtout, la grossesse est, dans les cas que nous rapportons, toujours conduite à terme ; il nous est impossible de décrire comme DE BOVIS une forme abortive de l'hémophilie.

Mais la délivrance s'accompagne dans 3 cas sur 4 d'hémorragies graves de la période du post-partum et dans un cas, ces hémorragies entraînent la mort de la malade. La part d'une hémorragie par déchirure du vagin dans l'état anémique est d'ailleurs certaines dans un de ces 3 cas.

Autant qu'il soit possible de tirer des conclusions valables d'un si petit nombre de cas, c'est donc l'accouchement ou plutôt la délivrance qui, dans la vie génitale de la femme hémophile représente l'étape dangereuse.

La puberté, au contraire, ne paraît pas influencer défavorablement l'évolution de l'affection. Il ne nous est pas possible, comme à DE BOVIS, de dire que la puberté des femmes hémophiles est généralement précoce. Dans un cas, au contraire, la puberté est tardive — les premières

règles apparaissant à 17 ans — et, fait remarquable, elle s'est accompagnée d'une amélioration de l'affection.

Quant à la ménopause, il nous est impossible d'en parler : une seule malade est signalée comme ayant dépassé cette période et elle a continué ultérieurement à présenter des hémorragies.

Tel est le tableau de cette variété d'hémophilie féminine et l'on voit l'influence des phases de la vie génitale sur les manifestations de la diathèse.

L'évolution générale est bien celle qui est classique dans l'hémophilie masculine. L'affection ne procède pas par courtes poussées très nettes ; il s'agit toujours d'épisodes passagers, isolés et le plus souvent d'allure accidentelle. C'est à l'occasion d'un traumatisme, d'une blessure, d'une avulsion dentaire que la malade saigne. La délivrance peut être assimilée à des causes accidentelles. En dehors de ces épisodes passagers, la malade se porte bien et n'est sujette qu'à des ecchymoses fréquentes à l'occasion de chocs insignifiants.

L'hémophilie féminine a donc en commun avec l'hémophilie masculine, la nature des accidents hémorragiques et l'évolution générale. Ce qui l'en distingue, semble-t-il, c'est la moindre gravité. Sans doute, quelques-unes de ces malades, 5 au moins, ont présenté à un moment donné une hémorragie importante (gingivale ou post-partum, en général) qui a paru mettre leurs jours en danger. Mais ces hémorragies ne semblent pas se répéter avec la fréquence et la gravité qu'elles affectent chez l'homme. Il y a pourtant sur les 9 cas que nous rapportons, 2 morts à 21 et à 30 ans par hémorragie. Mais parmi les 7 autres

malades, l'une a 69 ans, 3 autres atteignent respectivement les âges de 38, 45, 47 ans auxquels n'arrivent généralement pas les grands hémophiles. Il serait donc difficile de parler pour l'hémophilie féminine de grande hémophilie et il s'agit bien, comme il est classique de le dire, d'hémophilie atténuée ou larvée.

L'examen de sang en donne la raison. Les quelques cas dans lesquels il a été fait, montrent que la coagulation n'est jamais très retardée et qu'elle peut être normale. Le chiffre le plus élevé est de 100 minutes ; on trouve dans deux autres cas 50 min., 25 min. Dans deux cas le chiffre est noté normal. Il n'y a pas de relation entre l'intensité du retard de coagulation et celle des hémorragies. Toutefois, dans les cas où le temps de coagulation est normal, les hémorragies sont peu fréquentes ou ont cessé de l'être.

Dans un cas, à l'augmentation du temps de coagulation s'ajoute une légère augmentation du temps de saignement à 7 minutes. C'est l'existence de ce seul signe sanguin sans retard de la coagulation qui nous oblige à décrire maintenant succinctement une forme d'hémophilie féminine à type hémogénique.

2° L'HEMOPHILIE FEMININE FAMILIALE A TYPE HEMOGENIQUE

L'isolement de cette variété repose sur 3 cas, appartenant à deux familles, relevés dans une étude de WILLEBRAND.

Dans ces trois cas, l'examen sanguin montre l'augmentation du temps de saignement, sa valeur n'étant d'ailleurs

pas précisée ; le nombre des plaquettes est normal ainsi que le temps de coagulation.

Cliniquement, il s'agit dans les 3 cas de fillettes. Le début des accidents hémorragiques a été très précoce. Ces accidents sont constitués par des épistaxis, des gingivorragies et chez la plus grande des trois fillettes, âgée de 13 ans, par des ménorragies ; mais on trouve aussi des hémarthroses et des hématomes ainsi qu'une grande tendance à saigner pour des blessures insignifiantes.

Par la nature des accidents, ces cas ne sont pas différents des précédents ; il y a seulement lieu de souligner ici la constance des épistaxis, et l'existence de ménorragies chez la plus âgée des fillettes. D'autre part, les observations ne signalent pas la présence de purpura.

Pourtant, les données de l'examen sanguin sont en faveur de l'hémogénie et telle a bien été l'impression des auteurs qui ont fait splénectomiser la plus grande des trois fillettes sans qu'ils précisent d'ailleurs si la rate était hypertrophiée.

On ne peut pas se baser sur la mort, après splénectomie de cette fillette pour affirmer que cette forme clinique présente une plus grande gravité. Il semble cependant à la lecture des observations que les hémorragies soient ici plus graves et plus fréquentes.

Nous ne nous dissimulons pas ce que l'isolement de cette forme peut présenter d'artificiel. Nous nous y sommes néanmoins plié pour rester en accord avec les données actuelles sur les stigmates sanguins de l'hémophilie et de l'hémogénie.

3° Ces deux variétés cliniques n'épuisent pas tout le problème de l'hémophilie féminine familiale.

Il y a lieu de s'arrêter au problème de l'hémophilie latente chez les femmes conductrices d'hémophilie.

A ce propos, il faut noter que les malades dont nous venons de résumer l'histoire, hémophiles elles-mêmes, se comportent comme des conductrices d'hémophilie. Sur les quatre enfants dont la naissance est signalée, un seul, du sexe féminin, est sain ; les trois autres, deux garçons et une fille, présentent des manifestations de la diathèse qui entraînent la mort des deux garçons, respectivement à 5 ans et 14 ans.

Mais le problème que nous posons ici est de savoir si les femmes de souche hémophile et qui transmettent l'hémophilie, présentent, même lorsqu'elles ne font pas d'accidents hémorragiques — ce qui représente la très grande majorité des cas — des stigmates sanguins révélateurs de la diathèse.

WEIL admet, dans son article sur l'hémophilie, l'existence d'une hémophilie latente chez des femmes apparemment saines, de famille hémophile. Ces femmes ont toutefois une tendance aux ecchymoses, plus ou moins facile à mettre en évidence. Or, l'examen du sang montre effectivement chez ces femmes une augmentation légère du temps de coagulation qui n'excède pas 15 à 25 minutes et qui s'accompagne d'une sédimentation minime.

CHEVALLIER et GOLDBERG mettent pourtant en doute l'existence de ces hémophilies latentes ; ils insistent sur la banalité des ecchymoses et sur la nécessité d'avoir un

retard de coagulation absolument isolé pour parler ici d'hémophilie.

SCHLOËSSMANN, au contraire, paraît admettre que les conductrices d'hémophilie ont, même lorsqu'elles ne saignent pas, un temps de coagulation augmenté et il considère la recherche du temps de coagulation comme un moyen de dépister les conductrices chez les femmes de famille hémophile.

Nos observations ne nous permettent pas d'apporter à cette question, de contribution importante.

Nous avons trouvé une observation de KUGELMASS et TRITSCH intéressante à ce point de vue. Il s'agit d'une femme dont les quatre premiers enfants sont morts quelques heures ou quelques jours après leur naissance d'hémorragies diverses (hémorragies du cordon et vaginales, hématoméses, mœlenas). Or, le sang de la mère prélevé pendant le deuxième mois d'une cinquième grossesse présente un grand retard de coagulation et une chute du fibrinogène et du nombre des plaquettes. Les auteurs disent avoir corrigé ces anomalies par de simples prescriptions de régime et avoir permis ainsi la naissance d'un enfant normal.

Parmi les observations déjà rapportées, nous trouvons chez une sœur de malade n'ayant jamais eu d'hémorragie, un temps de coagulation à 120 minutes. Il s'agit bien là d'hémophilie latente.

Mais inversement, deux faits nous empêchent d'admettre comme tend à le faire SCHLOËSSMANN, que toutes les conductrices d'hémophilie ont un temps de coagulation augmenté. Dans les observations II et IV, les malades,

mères d'hémophiles et d'ailleurs hémophiles elles-mêmes, ont un temps de coagulation normal. Il n'y a donc pas à cet égard de règle absolue et l'on ne peut compter sur la présence d'une coagulation normale pour autoriser le mariage de femmes de souches hémophile.

Telle se présente l'hémophilie chez les femmes de familles hémophiles ; certainement peu fréquente, elle peut être latente ou se manifester dans quelques cas par des accidents hémorragiques qui ne réalisent d'ailleurs qu'une hémophilie atténuée. De toute façon, il s'agit là d'hémophilie vraie et les observations que nous avons apportées nous autorisent à répondre par l'affirmative à la question que nous posions au début de ce travail : l'hémophilie féminine existe-t-elle ? Nous arrivons donc à une conclusion voisine de celle de J. CHALIER et de P.-E. WEIL, mais contraire à celle de CHEVALLIER et GOLDBERG pour qui la plupart des observations concernent des femmes « indiscutablement — et exclusivement — atteintes de purpura chronique dont elles ont — exclusivement — les manifestations cliniques et les stigmates sanguins ». Nous croyons avoir montré qu'il en était autrement et qu'il existe des observations d'hémophilie indiscutable, et par les manifestations cliniques, et, la plupart du temps, par les stigmates sanguins, chez les femmes de familles hémophiles.

Quant aux quelques observations que nous avons groupées sous ce chef imprécis d'observations discutables, nous ne pouvons dire dans quelle diathèse il faudrait les classer. Il se peut qu'il y ait parmi elles, un ou deux faits d'hémophilie familiale ; mais l'hémophilie n'est pas la seule affection sanguine de caractère familial et hérédi

taire. Le purpura chronique est capable, lui aussi, d'affecter des générations successives sans présenter d'ailleurs dans sa transmission le mode très particulier, mais inconstant, de l'hémophilie. Il se peut donc que parmi ces observations, un certain nombre lui appartienne. Bien qu'étant les seules diathèses hémorragiques bien connues et classiques à l'heure actuelle, l'hémophilie et l'hémogénie ne groupent probablement pas tous les cas. Au fur et à mesure que nos connaissances se précisent, de nouveaux cadres s'ébauchent, souvent provisoires, mais dont il faut bien nous servir pour mettre de l'ordre dans les faits cliniques qui s'offrent à nous. C'est ainsi qu'il nous a été impossible de faire rentrer dans les cadres précédents les observations suivantes qui s'apparentent à l'hémophilie par plus d'un point et, en particulier par le retard de la coagulation, mais qui nous paraissent néanmoins devoir être distinguées de l'hémophilie vraie. Nous proposons pour ces observations le terme d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste.

B. — HEMOPHILIE FEMININE ATYPIQUE HEREDITAIRE FRUSTE

Trois des observations qui motivent l'isolement de cette forme appartiennent à BAUER et MELLER ; la quatrième de AUSTIN et PEPPER est relatée par WILLEBRAND.

Il s'agit dans ces quatre cas d'une diathèse familiale héréditaire, respectant les hommes, n'atteignant que les femmes et dont les stigmates sanguins paraissent être un

retard modéré de la coagulation associé à une baisse relative du nombre des plaquettes.

Voici la première observation de BAUER et MELLER :

OBSERVATION XV (résumée)

(BAUER et MELLER (1), *Zeitschf. Klin. Med.*, T. 30, 1936)

Il s'agit d'une femme de 22 ans qui présente des ecchymoses à la suite de traumatismes très légers. Dans les antécédents immédiats, on trouve une polyarthrite survenue après une amygdaléctomie et c'est après cette polyarthrite qu'est apparue l'affection sanguine. L'examen du sang montre un temps de saignement normal (80 sec.) ; mais le temps de coagulation est augmenté à 35 minutes ; le nombre des thrombocytes est de 200.000 ; le fibrinogène n'est pas diminué.

On pourrait considérer cette malade comme ayant un état hémophile acquis à la suite d'une maladie infectieuse ; mais l'examen des membres de la famille de la malade donne les résultats suivants :

Mère :	T. C. : 30 m., T. S. : norm., plaq. 198.000
Père :	T. C. : 5 m., T. S. : norm., plaq. 418.000
Sœur :	T. C. : 15 m., T. S. : norm., plaq. 175.000
Frère :	T. C. : 5 m., T. S. : norm., plaq. 230.000
Grand'mère matern. :	T. C. : 14 m., T. S. : norm., plaq. 350.000
Tante maternelle :	T. C. : 25 m., T. S. : norm., plaq. 230.000

On est donc bien en présence d'une diathèse familiale qui a été révélée chez la malade à l'occasion d'une polyarthrite, mais qui existait, à l'état latent, chez elle comme chez les autres membres féminins de sa famille. A vrai dire, en dehors d'elle, le retard de coagulation n'est appréciable que chez sa mère et sa tante maternelle ; mais le frère de la malade est indemne de toute tare sanguine. Quant à la thrombopénie sur laquelle insistent les au-

taux de 200.000 plaquettes et plus étant souvent considérés comme étant à la limite de la normale. Il s'agit bien là, de toute façon, d'une diathèse nouvelle ; nous ne croyons pas que l'on puisse parler ici d'hémophilie latente chez des conductrices d'hémophilie car les auteurs signalent expressément qu'aucun des membres masculins de la famille ne présente de troubles sanguins.

L'observation suivante est du même type, mais plus démonstrative.

OBSERVATION XVI (résumée)

(BAUER et MELLER (II), *Zeitschf. f. Klin. Med.*, T. 130, 1936)

La malade est âgée de 36 ans. Depuis 18 ans, elle se plaint de crises de palpitations et d'angoisse nocturnes qui sont suivies de l'apparition de taches ecchymotiques au niveau des bras et des cuisses. Elle dit en outre saigner facilement des gencives lorsqu'elle se brosse les dents et elle a présenté, lors d'un deuxième accouchement, une très forte hémorragie.

La malade a par ailleurs des antécédents personnels assez chargés, « pneumopathie » des sommets à 17 ans, inflammation rénale à 18 ans, cystite à 24 ans. L'examen met en évidence chez elle des signes d'hyperthyroïdie que confirme la recherche du métabolisme basal : augmenté de 15 %. Elle se plaint, en particulier, d'une diarrhée chronique qui affecte souvent le type hémorrague.

L'examen sanguin donne les résultats suivants :

T. C. : 50 minutes ; T. S. : 4 min. 5 ; plaquettes : 154.000.

Le B. W. est légèrement positif.

Après des injections de vitamine C, le temps de saignement est ramené à 75 sec. mais le temps de coagulation reste inchangé.

L'examen des membres de la famille révèle que la fille de la malade, âgée de huit ans est prédisposée aux hémorragie

sous-cutanées après des traumatismes légers, comme aussi qu'elle saigne facilement des gencives et du nez. La fille de sa tante maternelle présente les mêmes prédispositions.

Les examens sanguins sont pratiqués :

Père :	T. S. : 150 sec. ; T. C. : 12 min.
Sœur :	T. S. : 310 sec. ; T. C. : 5 min. plaq. 235.000
Frère :	T. S. : 110 sec. ; T. C. : 8 min. plaq. 250.000
Fille :	T. S. : 90 sec. ; T. C. : 30 min. plaq. 189.000
Cousine maternelle I :	T. S. : 120 sec. ; T. C. : 35 min.
Cousine maternelle II :	
Fille de I :	T. S. : 100 sec. ; T. C. : 21 min. ; plaqu. : 132.000
Fille de II :	T. S. : 90 sec. ; T. C. : 27 min. ; plaqu. : 64.000
Fils de II :	T. S. : 60 sec. ; T. C. : 12 min. ; plaqu. : 68.000

Il s'agit donc encore là d'une diathèse hémorragique se transmettant uniquement aux femmes et respectant les hommes — si l'on ne tient pas compte de la thrombopénie présentée par le fils de II. Sauf la sœur de la malade, toutes les femmes étudiées possédaient le stigmate sanguin de cette diathèse : augmentation modérée du temps de coagulation associée au moins chez trois d'entre elles à une baisse notable du nombre des plaquettes. Pourtant, elle ne nous paraît pas devoir être retenue ici, des la diathèse ne paraît s'être manifestée cliniquement que chez trois d'entre elles ; il est vrai qu'il s'agit précisément des trois femmes ayant le trouble de coagulation le plus accentué. Les accidents hémorragiques sont d'ailleurs légers ; seule, la malade dont l'observation est rapportée longuement a présenté, tout comme une véritable hémophile, une hémorragie abondante lors d'une délivrance.

Voici maintenant la troisième observation des mêmes auteurs :

OBSERVATION XVII (résumée)

(BAUER et MELLER (III), *Zeitsch. f. Klin. Med.*, T. 130, 1936)

Malade de 42 ans, souffrant de douleurs intolérables à type de sciatique, ayant entraîné trois tentatives de suicide, la première au gaz d'éclairage, les deux suivantes au véronal.

La malade dit avoir observé depuis longtemps — bien avant les tentatives de suicide — qu'elle présentait des écchymoses sur les cuisses. Elle saignait, aussi, facilement des genives, même après un brossage léger.

A l'examen, la peau est effectivement couverte, au niveau des membres par de nombruses taches ecchymotiques. La rate est palpable ; la colonne vertébrale est complètement enraidie et il existe une cypho-scoliose.

L'examen sanguin montre : T. S. : 35 sec. ; T. C. : 40 min. ; thrombocytes : 82.000. Le signe du lacet est positif.

Etant donné la complexité de la scène clinique et l'état de la malade, on tendrait à admettre que l'affection hémorragique est acquise et les auteurs discutent la possibilité d'une avitaminose C.

Les injections de vitamine C diminuent passagèrement à 30 min. le retard de coagulation qui s'élève à nouveau à 40 min. dès la cessation du médicament.

Mais l'examen des trois sœurs de la malade montre qu'il s'agit en réalité d'un état diathésique. Elles disent avoir toujours eu une prédisposition aux hémorragies. L'examen de leur sang donne les résultats suivants :

Sœur I : T. S. : 150 sec. ; T. C. : 17 min. ; plaqu. : 150.000

Sœur II : T. S. : 60 sec. ; T. C. : 40 min. ; plaqu. : 100.000

Sœur III : T. S. : 200 sec. ; T. C. : 45 min. ; plaqu. : 95.000

On est donc en présence d'une observation du même type que les deux observations précédentes. Il y a d'ailleurs lieu de remarquer qu'ici aussi, la scène clinique peut faire discuter sérieusement un état hémophilique acquis et c'est seul l'examen systématique des membres de la famille qui rectifie le diagnostic. Il est d'ailleurs

probable que l'affection articulaire présentée par la malade ou les barbituriques ingérés lors des tentatives de suicide ont joué un rôle révélateur.

De ces trois observations précises, nous rapprocherons une observation très succincte publiée dans l'article de WILLEBRAND, mais qui nous paraît être du même type.

OBSERVATION XVIII (résumée)
(AUSTIN et PEPPER, in WILLEBRAND (V),
Acta Med. Scand., V 76, 1931)

Il s'agit d'une femme de 24 ans qui a tendance à faire des ecchymoses douloureuses au moindre traumatisme. Trois sœurs de sa mère et une tante de sa mère présentent les mêmes prédispositions.

L'examen du sang de la malade montre un grand retard de la coagulation (chiffre non précisé), le nombre des plaquettes est de 215.000 ; l'antithrombine se trouve augmentée.

Ces quatre familles groupant plus d'une dizaine de femmes sujettes à des hémorragies nous paraissent justifier l'isolement d'une véritable diathèse distincte de l'hémophilie vraie. Il ne s'agit certainement pas d'hémophilie vraie dans ces familles où les hommes échappent tous à l'affection. Et pourtant, le retard de la coagulation nous autorise à faire une place à ces observations dans une étude sur l'hémophilie féminine.

Pour marquer la différence avec l'hémophilie vraie, il est justifié de parler ici d'hémophilie atypique, et, en s'inspirant des principaux caractères de la diathèse, d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste.

Il s'agit en effet d'une tendance tout à fait atténuée aux hémorragies et chez quelques-unes des femmes de la famille, la diathèse reste même latente. Lorsqu'elle se révèle, elle ne donne le plus souvent qu'une prédisposition aux ecchymoses. On trouve seulement dans deux cas des gingivorragies provoquées par brossage et la seule hémorragie importante est signalée dans l'observation XVI où il s'agit d'une hémorragie abondante post-partum.

L'affection a donc un caractère très fruste. Il semble d'ailleurs que dans les observations rapportées, un facteur révélateur soit sans cesse intervenu : polyarthrite dans la première, « pneumopathie » et « inflammation rénale » dans la seconde, arthrite vertébrale ou sciatique dans la troisième.

Et pourtant, il ne s'agit pas d'un état hémophilique acquis, car on trouve chez d'autres membres féminins des familles des malades, les mêmes stigmates sanguins qui signent l'existence de la diathèse.

Ces stigmates sanguins sont constitués par une augmentation du temps de coagulation, d'importance modérée, ne dépassant jamais 50 min., en général, comprise entre 30 et 50 min. A ce signe, les auteurs associent l'existence d'une thrombopénie plus ou moins marquée. Cette thrombopénie nous paraît tout à fait contingente ; souvent, en effet, le nombre des plaquettes est au voisinage de la normale au-delà de 150.000 ; mais dans quelques cas, il s'abaisse au-dessous de 100.000 et la thrombopénie peut jouer alors un rôle dans la prédisposition aux hémorragies. Il est d'ailleurs remarquable que cette thrombopénie ne s'accompagne pas ici d'augmentation du temps de

saignement, sauf dans un cas, où l'on note le chiffre relativement peu élevé de 4 min. 5.

Tel est l'aspect de cette hémophilie féminine atypique héréditaire fruste. Sauf la dernière des observations rapportées, il s'agit de faits récents. Il faut attendre du temps et de la publication de nouveaux cas, la justification de l'isolement de cette nouvelle diathèse hémorragique, qui n'est peut-être qu'un cadre provisoire, mais actuellement nécessaire si l'on veut rester fidèle à la conception classique de l'hémophilie vraie.

C. — L'HEMOPHILIE SPORADIQUE FEMININE

Nous avons achevé l'étude des diathèses hémorragiques de type hémophile et de transmission héréditaire et nous abordons la question de l'hémophilie féminine sporadique.

On sait que l'on peut observer chez l'homme, indépendamment de tout antécédent familial et de toute maladie hépatique ou autre, susceptible de l'expliquer, un état hémophilique d'intensité moyenne, souvent révélt brusquement à l'occasion d'un traumatisme ou d'une intervention chirurgicale et correspondant généralement à une faible augmentation du temps de coagulation. De tels faits peuvent-ils s'observer chez la femme ? Nous nous sommes efforcé d'y répondre par l'étude des cas publiés.

Avant que l'on ait isolé la diathèse hémogénique, chirurgiens et accoucheurs avaient coutume de qualifier d'hémophilie les observations d'hémorragie non explicables par une cause locale au cours des interventions et des accouchements. On trouve ainsi un certain nombre d'observations publiées dans les Sociétés Chirurgicales, mais, à la

lecture, il en est très peu qui puissent emporter la conviction en l'absence des stigmates sanguins.

Pareille étude mériterait d'être reprise à l'heure actuelle à la lumière de nos acquisitions récentes ; elle permettrait, mieux que nous ne pourrons le faire, de résoudre ce problème de l'hémophilie sporadique féminine.

Il existe néanmoins deux observations, au moins à notre connaissance, qui méritent d'être considérées comme des cas d'hémophilie féminine sporadique et qui, comme telles nous inclinent à accepter l'authenticité de cette forme clinique.

La première de ces observations a été suivie par nous dans le service de notre Maître le Dr PALIARD, à l'Hôtel-Dieu de Lyon. Nous la publions telle qu'elle a été présentée à la *Société Médicale des Hôpitaux de Lyon*.

OBSERVATION XIX

(F. PALIARD, P.-E. MARTIN, M. JEUNE et L. REVOL)

Jeune fille de 17 ans, sans antécédents hémorragiques familiaux. Règles très abondantes ; ecchymoses au moindre choc. Il y a 3 ans, hématome volumineux à la suite d'une chute de bicyclette. Hémorragie profuse après avulsion dentaire. Examen sanguin : pas de coagulation, même après 24 heures ; temps de saignement variant de 3 min. à 8 min. ; signe du lacet négatif.

Simone G..., âgée de 17 ans entre dans le service médical de l'Hôtel-Dieu le 21 août 1937. Elle avait été envoyée par son médecin pour une hémorragie profuse consécutive à une avulsion dentaire.

Dans ses antécédents familiaux, on ne retrouve aucune diathèse hémorragique. Ni ses grands-parents, ni ses parents n'ont jamais présenté de tendance aux hémorragies. Le seul fait à signaler est que la mère de la malade présente une bacillose pulmonaire fibreuse diagnostiquée depuis 15 ans et un rhumatisme chronique qualifié de rhumatisme de Poncet. On ne trouve rien qui permette de suspecter l'existence d'une infection syphilitique dans les ascendants de la malade.

La malade a une sœur de 26 ans, mariée, bien portante, sans enfants et qui n'a jamais eu d'hémorragie anormale ; l'examen du sang de cette personne le montre tout à fait normal : T. S. : 4 minutes ; T. C. : 10 minutes, caillot rétractile.

L'histoire de la malade est la suivante :

Née à terme, elle a dans son enfance joui d'une très bonne santé. La menstruation apparut pour la première fois à l'âge de 10 ans, puis la malade n'eut plus de période menstruelle jusqu'à l'âge de 13 ans. Depuis, la malade est réglée de manière très irrégulière avec fréquemment des retards de 15 jours ; mais surtout, ses règles, qui ne durent pourtant que 3 jours, sont très abondantes.

Depuis longtemps, la malade présente des ecchymoses au moindre choc, mais elle est formelle sur ce point qu'elle n'a pas d'ecchymoses spontanées ; elle n'a jamais eu d'épistaxis.

Le premier accident hémorragique important est survenu il y a trois ans, déterminé par une chute de bicyclette qui provoqua un hématome volumineux de la cuisse gauche, l'ayant obligée à garder le lit trois mois.

L'hémorragie actuelle est consécutive à une extraction dentaire. Une heure après l'avulsion d'une molaire droite supérieure, une hémorragie se déclencha, d'emblée très abondante ; le médecin essaya de tarir cette hémorragie par les petits moyens habituels, puis devant la persistance du saignement, envoya la malade à l'hôpital.

A l'Infirmierie de Porte, une transfusion hémostatique de 80 cc. est pratiquée ainsi que des injections d'Anthéma et de Rétro-Pituitrine ; l'hémorragie s'arrête après 15 heures de saignement continu. La malade est envoyée dans le service de Médecine de l'Hôtel-Dieu.

A l'entrée, la malade est très pâle, saignée à blanc. L'examen révèle des signes cardio-vasculaires qui sont indiscutablement liés à l'anémie aiguë car ils disparaîtront par la suite : souffle jugulaire, souffle précordial, ébauche de rythme mitral avec dédoublement du 2^e bruit, intermittent d'ailleurs.

La malade présente sur les membres inférieurs des taches ecchymotiques relevant de contusions récentes ; il n'y a pas de piqueté purpurique.

L'abdomen est souple et l'on ne perçoit ni le foie ni la rate dont la zone de matité n'est pas augmentée.

L'examen du système nerveux ne montre rien d'anormal.

Dans les urines, il n'y a ni sucre ni albumine.

L'interrogatoire comme l'examen ne montrent, hormis le retard fréquent des règles aucun signe précis d'insuffisance endocrinienne et particulièrement ovarienne. Il existe un certain embonpoint, la malade pesant ordinairement 60 kilogs environ ; il n'y a pas de frilosité ni de troubles du système pileux ; les seins sont plutôt petits. On ne trouve pas non plus de signes d'hérédosyphilis.

L'examen hématologique montre les faits suivants :

Le signe du lacet de Weil et Chalié est négatif ;

Le temps de saignement est de 6 minutes ;

La coagulation du sang prélevé par ponction veineuse n'est pas commencée au bout de 2 heures ; au bout de 24 heures, il ne s'est formé qu'un caillot très minime, le reste du sang a sédimenté ;

La numération globulaire pratiquée le 23 août par le Dr REVOL montre qu'il y a par mmc. : 2.870.000 G. R. et 7.700 G. B. ; la richesse en hémoglobine est de 60 %, la valeur globulaire de 1,05.

La formule leucocytaire est la suivante :

Poly. neutro. :	83,5.
Poly. Eosino :	0,5.
Lymphocytes :	2 .
Grands Mono. :	3,5.
Myélocytes :	3,5.
Méta myélo. :	7 .

Le myélogramme (D^r Revol) est normal.

Après l'entrée de la malade dans le service, l'hémorragie ne s'est pas renouvelée. Le 25 août est survenue une période menstruelle qui a duré 4 jours, les règles ont été très peu abondantes.

Le 31 août, le T. S. est de 3 min. 1/2 ; l'incoagulabilité après 24 heures est totale.

Le 7 septembre, après s'être assuré que la mère de la malade ne présente aucun signe de bacillose évolutive, on commence un traitement par le sérum maternel, à raison de 10 cc. par jour. Après la troisième injection, il se produit une poussée thermique à 38°5 ; on interrompt trois jours la thérapeutique, puis on la reprend sans incident à raison de 10 cc. tous les deux jours. La malade reçoit en tout 70 cc. de sérum maternel en injections intra-musculaires. Les résultats de la thérapeutique sont très médiocres : après la 3^e injection, le sang veineux montre une ébauche de coagulation : il se forme en effet un petit caillot, mais qui n'est pas total et qui se dissout à nouveau dans le plasma. Après les 7 injections, le sang est comme auparavant totalement incoagulable.

Le 24 septembre, on pratique une petite transfusion de 80 cc. de sang non citraté, puis le 1^{er} octobre une injection intra-musculaire de 50 cc., le sang étant prélevé les deux fois chez un donneur universel.

Cette thérapeutique paraît améliorer la coagulation : après 15 minutes, on obtient un caillot mou et incomplet, mais qui est nettement plus volumineux et plus dense que celui obtenu après les premières injections de sérum maternel.

Dès lors, une nouvelle injection est faite le 13 octobre de 50 cc. de sang de donneur universel. La malade reste encore quelques jours dans le service ; on pratique le 15 octobre (D^r P.-E. MARTIN) un dosage du fibrinogène qui est diminué et une calcémie qui est trouvée à 0 gr. 120.

La malade repart le 22 octobre chez elle, ayant repris un teint plus coloré et un bon état général ; elle n'a présenté aucune hémorragie pendant son séjour dans le service.

Nous la revoyons à la consultation le 16 février 1938. Elle se trouve actuellement en bonne santé et n'a pas eu d'hémorragie depuis sa sortie du service. Ses règles sont toujours en retard de quelques jours, mais sont moins abondantes qu'auparavant.

Depuis six mois bientôt, la malade prend régulièrement du foie de veau frais en extrait buvable ; nous n'avons pas refait de nouvelle numération, mais son teint est normal. Il n'y a plus de souffles anémiques cardio-vasculaires.

Un examen sanguin est pratiqué. Il montre un temps de saignement à 8 minutes ; la coagulation est toujours pratiquement inexistante : après 8 minutes, on voit se former à la partie supérieure du tube, un petit caillot sans forme définie qui nage dans le plasma venant de la sédimentation du sang et qui se dissout après 30 minutes.

Ainsi, il s'agit d'une jeune fille de 17 ans dont les ascendants et collatéraux ne présentent aucune tare sanguine. qui a toujours eu des règles abondantes, est sujette aux ecchymoses faciles pour des traumatismes insignifiants et qui a présenté à trois ans de distance, deux seuls accidents hémorragiques importants : un hématome de la cuisse gauche à la suite d'une chute de bicyclette et une hémorragie gingivale profuse après une avulsion dentaire. En dehors de ces hémorragies provoquées, elle ne saigne pas, n'a ni purpura ni épistaxis. Cliniquement, le diagnostic s'impose donc chez elle de syndrome hémophilique. Ce diagnostic est confirmé par l'étude de la coagulation sanguine qui s'avère inexistante, même après 24 heures. A cette anomalie d'une extrême intensité s'associe une légère et inconstante augmentation du temps de saignement qui, à certains examens, atteint 8 minutes et d'autres fois est normal à 3 minutes. On doit donc discu-

ter chez cette malade le diagnostic d'hémophilo-hémogénie à prédominance hémophilique que nous avons en définitive écarté, l'augmentation du temps de saignement étant trop minime et ne s'accompagnant ni de signes cliniques d'hémogénie ni de signe du lacet. Il s'agit donc bien d'hémophilie et d'hémophilie sporadique puisqu'il n'existe aucun antécédent familial. L'intensité de la diathèse est à souligner d'autant qu'il n'existe à notre connaissance aucune observation d'hémophilie masculine sporadique où le trouble de coagulation soit aussi marqué, le retard dans la formation du caillot n'excédant habituellement pas une heure.

L'observation de CARRA nous paraît également probante.

OBSERVATION XX (résumée)

(CARRA, *Bull. Méd. de Paris*, 1903, T. 17, p. 439)

La mère de la malade, morte lors du retour d'âge, avait eu 12 grossesses, mais 10 des enfants sont morts en bas-âge, de méningite et de convulsions. Il n'est pas signalé d'antécédents hémorragiques dans la famille de la malade.

Celle-ci âgée de 56 ans, entre pour un chalazion de la paupière inférieure. Lors de sa seconde dentition, elle a eu des hémorragies à chaque chute dentaire. A 11 ans, les règles, abondantes, ont fait leur apparition ainsi que des épistaxis importants. A 19 ans, la malade a eu une hémoptysie grave qui a entraîné trois mois de lit.

Elle a eu trois grossesses, dont une fausse-couche, toutes suivies de métrorragies abondantes.

A 35 ans, elle a eu une grave gingivorragie à la suite d'une extraction dentaire ; même accident un an après.

L'examen du sang montre « que le sang, à la température

ambiante met 2 heures et demie à se coaguler ; la couronne-fibrineuse supérieure est mince et fragile ».

La cure radicale de chalazion est pratiquée sur les instances de la malade. L'intervention s'accompagne d'un saignement abondant. Malgré l'application d'un pansement compressif, une demie-heure après se produit une hémorragie considérable qui récidive trois jours après, mais que l'on finit par arrêter.

Bien que l'histoire antérieure ne soit pas absolument caractéristique d'hémophilie, l'examen sanguin en apporte la preuve. Il s'agit donc bien d'hémophilie féminine sporadique, la malade ne signalant aucun trouble du même type dans sa famille. Il faut noter les douze grossesses de la mère de la malade avec dix enfants morts en bas-âge ; on peut sur ce fait soupçonner l'existence chez la malade d'une syphilis héréditaire, dont le rôle dans l'hémophilie serait à discuter ; mais il ne s'agit là que d'une hypothèse plausible.

Si cette observation est indiscutable, il n'en est pas de même des suivantes. Dans celle de GUILLOT, on peut cependant, s'arrêter au diagnostic d'hémophilie sporadique probable.

OBSERVATION XXI (résumée)

(GUILLOT, *Bull. et Mém. de la Soc. Chir. de Paris*,
20 avril 1910, page 409)

Il s'agit d'une jeune fille de 18 ans qui entre pour un pied-bot. Il n'y a pas d'antécédents hémorragiques dans sa famille. Elle-même présente des règles très abondantes et durant 10 à 15 jours.

Elle est opérée le 26 janvier 1910.

Le lendemain, son plâtre est souillé de sang ; il existe un gros hématome et le sang qui s'écoule n'est pas coagulé après 40 minutes. Après échec des injections de sérum de cheval, on pratique des injections de sérum gélatiné et l'hémorragie finit par s'arrêter.

Il est regrettable que dans ce cas, le temps de coagulation n'ait pas été recherché sur le sang prélevé par ponction veineuse car on ne peut accorder qu'une valeur très restreinte à la lenteur de coagulation du sang de l'hématome.

Dans l'observations suivante, il s'agit d'une malade qui présente uniquement des hémorragies au cours d'interventions chirurgicales.

OBSERVATION XXII (résumée)

(RICARD, *Bull. et Mém. de la Soc. de Chir. de Paris*,
27 avril 1910, p. 441)

La malade, âgée de 22 ans, a eu une première fois des hémorragies très graves à la suite d'une intervention pour fistule anale. Une deuxième cure pour récédive se passa d'ailleurs sans hémorragie.

La malade est opérée pour appendicite deux mois après une crise aiguë. L'intervention fut très simple. Au 8^e jour, on procéda à l'ablation des fils. Le lendemain survint un hématome extrêmement grave avec suintement sanguin incessant.

Après échec du sérum gélatiné et du sérum physiologique, ainsi que du chlorure de calcium, on essaya le sérum antidiphthérique qui arrêta l'hémorragie après deux injections.

L'absence de recherches des stigmates sanguins ne permet pas de préciser à quelle diathèse on a affaire en présence de ces hémorragies post-opératoires :

Les deux observations suivantes, très voisines l'une de l'autre concernent des cas de ponte ovulaire hémorragique que les chirurgiens ont mis sur le compte de l'hémophilie sans qu'il y ait pourtant de certitude à ce sujet :

OBSERVATION XXIII (résumée)

(SANTY, *Lyon Chirurg.*, 1^{er} février 1924, p. 84)

Il n'y a pas d'antécédents hémorragiques familiaux.

La malade est âgée de 17 ans. Il y a 3 ans, elle eut une hémorragie assez forte à la suite d'une avulsion dentaire. A diverses reprises elle a présenté des épistaxis rebelles.

Il y a 2 ans, elle a subi une première crise abdominale ayant fait penser à une histoire appendiculaire.

Le 5 avril 1923, nouvelle crise abdominale très violente, avec tendance syncopale et météorisme généralisé.

Le 7 avril, la malade est très pâle, angoissée, on porte le diagnostic de gangrène appendiculaire.

A l'intervention, on trouve une grande quantité de sang noir dans le péritoine : 1 litre 1/2 de sang doit être évacué, en partie coagulé, en partie liquide. La cause de l'hémorragie est trouvée dans la rupture d'un corps jaune qui saigne abondamment au moment de l'examen. On fait une hémostase rigoureuse.

Quelques heures après, la malade présente des vomissements hémorragiques ; son état est très grave, on pratique une transfusion de 200 cc. de sang de la mère.

Le 17 avril et les jours suivants se produisent des épistaxis très importants qui s'arrêtent après une nouvelle transfusion de 200 cc.

Le 15 juin, la malade est revue en bon état ; son sang coagule en 9 minutes alors que 3 jours après l'intervention, le T. C. était de 20 minutes.

Il est possible qu'il s'agisse d'hémophilie, mais on serait étonné en présence d'hémorragies aussi importantes chez une hémophile vraie de ne trouver qu'un temps de coagulation de 20 min. et en l'absence de la recherche du temps de saignement, on ne peut éliminer l'hypothèse d'hémogénie.

L'observation suivante est encore plus imprécise.

OBSERVATION XXIV

(BONNEAU, *La Gynécologie*, janv. 1927, p. 139)

Il s'agit d'une femme de 28 ans, ayant eu plusieurs fausses couches provoquées.

Ses règles durent 7 à 8 jours. Elle est sujette aux épistaxis fréquents ; ses gencives saignent quotidiennement sous la brosse, il y a un peu de sang dans chacune de ses selles ; elle présente une ecchymose dès qu'on la heurte, même légèrement.

Depuis 6 mois, elle est alitée et souffre du bas-ventre. On porte le diagnostic de ponte ovulaire chez une hémophile. A l'intervention, on trouve du sang fluide, dans tout le petit bassin ; ce sang sourd d'un follicule de Graf rompu. Le sang qui coule de la ponte ovulaire s'étale à la surface du péritoine sans faire de caillots. Hémostase. Bonnes suites opératoires.

Là aussi, on ne peut valablement porter le diagnostic d'hémophilie sur ce simple fait que le sang, issu de la ponte ovulaire, ne forme pas de caillots ; et un examen

complet du sang de ponction veineuse aurait été nécessaire pour l'affirmer.

L'histoire suivante que nous donnons à titre d'exemple car nous avons retrouvé plusieurs observations semblables est encore plus discutable. C'est le type des observations anciennes où en l'absence de stigmates sanguins, on ne peut trancher entre hémogénie et hémophilie.

OBSERVATION XXV (résumée)

(DE LEE, *Am. Journ. of Obst.*, déc. 1901, p. 785)

Il n'y a pas d'histoire d'hémophilie dans la famille.

La malade a 35 ans. Elle présente sa 4^e grossesse.

Dans ses antécédents, on relève : Des règles irrégulières et abondantes, des douleurs dans les articulations, des hémorragies provoquées par des blessures insignifiantes et deux avortements sans hémorragies particulières à ce moment.

Il se produit un décollement prématuré du placenta qui entraîne la mort de la malade.

L'auteur signale que les injections entraînent la production d'un halo hémorragique.

En somme, dans cette observation, rien ne permet d'éliminer de façon absolue le diagnostic d'hémophilie et inversement, en l'absence de purpura, il est impossible d'affirmer l'hémogénie. Il est bien probable pourtant que ce dernier diagnostic est conforme à la réalité ; il s'agit sans doute d'une de ces cas de purpura sans purpura que l'on ne savait comment classer avant l'utilisation systématique des épreuves sanguines.

Ces quelques observations ne permettent pas de longues considérations sur l'hémophilie féminine sporadique. Les

deux premières autorisent à affirmer l'existence de cette forme clinique ; les autres sont trop discutables pour être retenues. Il s'agit donc de faits exceptionnels et qui ne motivent pas une description symptomatique. L'allure clinique est d'ailleurs dans les deux cas celle d'une hémophilie franche et nullement atténuée. Les accidents hémorragiques sont graves ; dans l'observation de CARRA, les jours de la malade ont à plusieurs reprises été mis en danger ; dans la nôtre, le pronostic paraît devoir être très réservé. Mais on ne peut valablement se baser sur ces deux seuls cas pour affirmer que l'hémophilie sporadique féminine, contrairement à ce qui se voit chez l'homme affecte constamment une allure sévère. Il se peut d'ailleurs que ces cas soient en réalité des cas d'hémophilie familiale à antécédents ignorés.

D. L'HEMOPHILO-HEMOGENIE FEMININE

Il s'agit ici de fait d'association ou de passage dans lesquels les deux grandes diathèses, hémogénique et hémophilique se trouvent en quelque sorte juxtaposées. Il y a quelques observations récentes indiscutables qui témoignent de la réalité de ces faits.

Des deux diathèses, l'une est souvent prédominante et imprime sa marque spéciale à l'affection, mais l'examen sanguin révèle l'association de l'autre. Parfois, chacune des diathèses prédomine à son tour, à des époques différentes. D'autres fois encore, d'emblée et de façon constante elles coexistent avec la même intensité.

Nous rapportons 6 observations indiscutables et qui reposent sur l'analyse des caractères sanguins.

OBSERVATION XXVI (résumée)

(LESNÉ, MARQUÉZY et STIEFFEL, S. M. H. P.,

6 juillet 1928, p. 1.159)

Il s'agit d'une jeune fille de 23 ans, sans antécédents hémorragiques familiaux et qui saigne depuis l'âge de 7 ans.

A cette époque, elle présenta des épistaxis, du purpura, des ecchymoses multiples et des manifestations articulaires au niveau des coudes et des genoux, douloureuses, apyrétiques et régressant spontanément.

Ces divers troubles ont évolué par poussées très nettes ; puis les règles ont apparu à 14 ans, très abondantes ; la puberté s'est accompagnée d'épistaxis intarissables et de poussées purpuriques avec larges hématomes sous-cutanés.

Les hémorragies sont allées en se répétant. A 18 ans, on fit de la radiumthérapie intra-utérine qui arrêta les hémorragies génitales.

Mais, dans l'année suivante, la malade fit trois hémorragies intestinales ; puis une hémorragie méningée.

Il y a trois ans, apparut un hématome provoqué au niveau de la région épigastrique.

Le syndrome hématologique est celui d'une hémophilohémogénie :

T. S. : De 20 minutes à 3 heures selon les examens ;

T. C. : De 15 minutes à 1 heure et plus.

Le nombre des plaquettes est très diminué : de 50.000 à 100.000.

Le signe du lacet est positif.

Divers traitements sont pratiqués : extraits de plaquettes qui ne donnent que des résultats très transitoires ; transfusions sanguines qui n'agissent que sur le syndrome anémique.

Finalement, on pratique une splénectomie qui donne une certaine amélioration clinique : persistance du purpura et des ecchymoses, mais disparition depuis un an des épistaxis et des hémorragies internes. Mais le syndrome sanguin est

inchangé : pendant quelques jours le T. S. tombe à 7 et 4 minutes et le nombre des plaquettes remonte à 200.000 ; mais au bout d'un mois, on retrouve les altérations initiales. Cependant, au bout d'un an, le signe du lacet reste négatif.

En somme, il s'agit d'une hémogéno-hémophilie à prédominance hémogénique. Cette prédominance est nette cliniquement sauf peut-être avant la puberté où les accidents articulaires et les ecchymoses multiples sont plutôt dans la note de l'hémophilie. Trois ans avant la splénectomie, la malade fait aussi un grand hématome comme on en voit chez les hémophiles ; mais au demeurant, l'allure générale est plutôt celle d'un purpura chronique banal. Les stigmates sanguins accusent cette prédominance de l'hémogénie ; le retard de coagulation est relativement beaucoup moins accentué que l'allongement du temps de saignement ; il l'est toutefois beaucoup plus qu'il n'est commun de l'observer dans l'hémogénie et impose le diagnostic d'hémogéno-hémophilie.

Dans l'observation suivante, les deux diathèses paraissent au contraire, être sur le même plan.

OBSERVATION XXVII (résumée)

(STEINBRINCK, *Deut. Med. Woch.*, T. 51, janv. 1915, p. 107)

Jeune fille de 23 ans sans antécédents hémorragiques familiaux. Réglée à 14 ans, ses règles ont été normales et régulières jusqu'à 17 ans. Puis se produit un arrêt de règles de six mois et depuis, elles reviennent irrégulièrement, souvent toutes les trois semaines et se prolongent de 5 à 9 jours ; ses règles sont particulièrement abondantes lorsqu'elles font un travail pénible.

Elle dit saigner abondamment pour des blessures minimes et présente des ecchymoses pour le moindre choc.

A l'examen, le signe de Rumpel-Leede (signe du lacet) est positif.

Le nombre des plaquettes est de 142.000.

Le temps de saignement est trois fois plus élevé que la normale et le temps de coagulation, deux fois. Le caillot se rétracte normalement après deux heures.

La malade est traitée par plusieurs petites transfusions et par des injections intra-veineuses d'Arsène-électro-férolle.

La thérapeutique est suivie de succès ; disparition des hémorragies, apparition de règles normales et retour à la normale du temps de coagulation qui est dès lors de 3 min. 1/2 ; par contre, le temps de saignement reste un peu élevé à 7 minutes.

Ici, les deux diathèses associées présentent un caractère fruste, mais leur existence est indiscutable. L'effet des transfusions de sang est remarquable, et il y a lieu de souligner leur action dissociée, favorable sur le temps de coagulation, nulle sur le temps de saignement, ceci bien que les règles soient devenues normales. Il s'agit d'ailleurs là d'un fait bien classique dans l'hémophilo-hémogénie ; la thérapeutique peut agir sur une diathèse et laisser persister l'autre ; c'est ainsi que la splénectomie peut améliorer l'hémogénie, alors qu'elle laisse évoluer l'hémophilie.

Voici maintenant un cas où l'hémophilo-hémogénie paraît héréditaire :

OBSERVATION XXVIII (résumée)
(WILLEBRAND, *Acta Medica Scand.*, T. 76, 1931)

Il s'agit d'une fillette de 12 ans, dont la famille maternelle est atteinte d'une affection sanguine ayant donné les manifestations suivantes :

La grand'mère de la malade est morte d'hémorragie au cours d'un accouchement ; la mère de la malade, ainsi que quatre de ses frères et sœurs avaient une prédisposition pour les hémorragies. De ses 12 enfants, 4 sont morts à la suite d'hémorragies.

La malade a commencé à présenter une tendance aux hémorragies à 1 an : épistaxis prolongés lorsqu'elle tombait sur le nez.

A 3 ans, après une chute, blessure de la lèvre supérieure qui a saigné pendant 3 jours. Depuis, elle présente souvent des épistaxis, des gingivorragies et des ecchymoses. A 7 ans, après une légère entorse, il se produit une hémarthrose.

Deux ans plus tard, une extraction dentaire détermine une hémorragie qui a failli entraîner la mort.

L'examen du sang montre que le temps de saignement est fortement prolongé, au-delà de 2 heures et l'hémorragie doit être arrêtée par compression. Le temps de coagulation est de 30 minutes, le caillot se rétracte bien, le nombre des plaquettes est normal. Le signe de Rumpel-Leede est positif ainsi que l'épreuve de Koch.

Le diagnostic d'hémophilo-hémogénie n'est pas douteux. Cliniquement l'hémophilie paraît prédominante, mais l'examen sanguin donne une impression inverse. Le fait particulier ici est que les parents de la malade, du côté maternel présentent également des tares sanguines dont il est d'ailleurs impossible de dire s'il s'agit bien d'hémophilo-hémogénie.

L'hérédité de cette diathèse mixte est également signalée dans une observation d'ISCH-WALL que nous résumons ici.

OBSERVATION XXIX (résumée)
(ISCH-WALL (XXXI), *Th. Paris*, 1926)

Il s'agit d'une malade de 27 ans dont la mère au moindre choc présentait de grandes ecchymoses et dont la sœur est sujette à des ménorragies, à des hémoptysies et se fait également des bleus avec une très grande facilité.

La malade a été réglée à 15 ans, normalement. Le début des accidents ne s'est fait qu'à 26 ans ; à la suite d'un choc sur la hanche, la malade présente un gros hématome.

Puis très rapidement s'installe une scène typique de purpura chronique, au début sans manifestations génitales : taches purpuriques, hémorragies après avulsion dentaire, diarrhée hémorragique ; mais, après 9 mois d'évolution, la scène se complète par l'apparition de règles très abondantes qui sont chaque fois l'occasion de poussées purpuriques extrêmement intenses.

Or, chez cette malade, le T. S. varie entre 5 et 76 minutes, les plaquettes sont extrêmement rares, mais aussi, le T. C. est augmenté, variant de 25 min. à 1 h. 30. Par ailleurs, le signe du lacet est négatif, mais le signe de la ventouse est positif.

La malade est successivement traitée par l'hématoéthyrôidine et par de petites injections sous-cutanées du sang de son mari. Cette dernière thérapeutique paraît améliorer la malade dont les règles deviennent normales, mais qui garde des taches purpuriques et dont le T. S. reste à 6 min. 5 et le T. C. à 32 minutes.

On fait alors une injection intra-veineuse de 20 cc. du sang du mari ; il en résulte un choc considérable, mais depuis, il ne s'est produit aucun phénomène hémorragique, le T. S. reste à 4 minutes et le T. C. à 20 minutes.

Il s'agit encore là d'une hémophilo-hémogénie à prédominance hémogénique et, en dépit de l'apparition d'un hématome au début de la maladie, l'allure clinique est tout à fait en faveur du purpura chronique banal. Pourtant, le T. C. est très augmenté ; il y a donc association d'hémophilie. Le caractère héréditaire est à souligner, bien que, là aussi, on ne puisse dire si les tares sanguines de la mère et de la sœur de la malade sont également mixtes.

Dans l'observation suivante, l'hémophilo-hémogénie apparaît chez une femme appartenant à une famille qui présente également des tares sanguines, mais à l'inverse de la malade, les autres membres de la famille n'ont pas d'allongement du temps de saignement, ils ont simplement un retard de la coagulation avec légère thrombopénie comme dans les cas groupés plus haut sous le chef d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste. Aussi bien avons-nous hésité, avant de classer ici cette observation qui aurait pu également être rapportée plus haut.

OBSERVATION XXX (résumée)

(BAUER et MELLER (VI), *Med. Klinik*, 19 février 1937)

La malade est âgée de 64 ans.

Elle a vu apparaître, il y a un an, des taches ecchymotiques sur les jambes et sur tout le corps, puis des épistaxis. Un mois plus tard, elle présenta une hémarthrose du genou gauche et enfin des hématuries.

A l'hôpital, à la suite d'une chute, se produisit un hématome de l'œil gauche, puis de l'œil droit. Elle présente encore des hémorragies vaginales et rectales.

L'examen sanguin donne les résultats suivants : temps de saignement : 12 minutes ; temps de coagulation : 100 minutes ; plaquettes : 84.500 ; le signe de Rumpel-Leede est négatif.

On traite la malade par la vitamine C et par une transfusion de sang de 400 cc. Les épistaxis, les hémorragies buccales, vaginales et rectales s'arrêtent. Le nombre des plaquettes s'élève à 119.000, le temps de coagulation s'abaisse à 80 min. Quelques jours après il revient même à sa valeur normale, soit 14 minutes.

Mais, après 16 jours de traitement, on constate que le nombre des plaquettes est retombé à 13.000 et si le temps de coagulation reste à 20 minutes, le temps de saignement s'élève à 48 minutes, tandis que l'urine devient à nouveau purement hémorragique et que l'on observe de nombreuses taches ecchymotiques et des pétéchie. La malade se comporte dès lors comme une hémogénique. L'irradiation de la rate élève à 30.000 le nombre des plaquettes et abaisse le temps de saignement à 10 minutes, mais ces résultats sont transitoires ; la malade garde des signes cliniques et sanguins d'hémogénie alors que le temps de coagulation reste dans les limites de la normale.

L'examen du sang des parents de la malade montre les résultats suivants :

Sœur :	T. C. : 34 min. ; T. S. : 1 min. ; plaqu. 107.250
Frère :	T. C. : 30 min. ; T. S. : 75 sec. ; plaqu. 64.400
Fille Gr. :	T. C. : 35 min. ; T. S. : 2 m. 1/2 ; plaqu. 142.400
Petite-fille :	T. C. : 14 min. ; T. S. : 20 sec. ; plaqu. 80.920
Fille M. :	T. C. : 6 min. ; T. S. : 75 sec. ; plaqu. 39.400
Fille G. :	T. C. : 24 min. ; T. S. : 4 min. ; plaqu. 36.000

Aucun de ces membres n'est signalé dans l'observation comme présentant des accidents hémorragiques.

Cette observation est très intéressante. Il s'agit à n'en pas douter d'hémophilo-hémogénie, les deux diathèses paraissant d'égale intensité. Il est assez curieux de noter

l'apparition tardive de la diathèse à 63 ans, la malade ayant toujours été en excellente santé jusque là et ayant eu cinq accouchements sans pertes notables de sang. C'est dans l'ensemble de nos observations, un cas unique et qui mérite d'être souligné. D'autre part, on retrouve ici l'action dissociée de la thérapeutique, les injections de vitamine C et la transfusion sanguine paraissant guérir le trouble de la coagulation tout en laissant persister et même s'aggraver l'hémogénie et ses stigmates. Enfin, l'on trouve chez les parents de la malade, descendants et collatéraux, des tares sanguines variables, simple thrombopénie chez deux d'entre eux, thrombopénie associée à un retard léger de la coagulation chez les autres, sans qu'il y ait chez aucun d'entre eux, d'augmentation du temps de saignement. Par ces tares sanguines, ces divers membres de la famille de la malade sont véritablement en état d'hémophilie ou de pseudo-hémophilie latente. Ils empêchent, en tout cas, de considérer la malade comme ayant une affection sanguine acquise.

OBSERVATION XXXI (résumée)

(CASSOUTTE et RAYBAUD, *Soc. de Péd. de Paris*, 15 avril 1924)

Il s'agit d'une fillette de 9 ans descendante d'une famille saine. Les premiers accidents hémorragiques remontent à l'âge de 3 ans. A cette époque, l'enfant, très mal soignée et alimentée, fut prise d'un saignement de nez très abondant accompagné d'hématémèse. Dans les jours qui suivirent apparurent sur les membres inférieurs de nombreuses taches ecchymotiques.

A l'âge de 4 ans, nouvelles épistaxis, apparition d'ecchymoses spontanées et provoquées ; vers cette époque, l'enfant

expulsa une quantité considérable d'ascaris. Depuis, elle présente, chaque été, de nombreuses manifestations hémorragiques.

A 6 ans, elle eut une hématurie et une très forte hémorragie intestinale.

A 8 ans, elle présenta un épistaxis grave.

A l'examen on trouve aux membres inférieurs, de larges taches ecchymotiques d'un bleu violacé, survenu spontanément. Sur la face antérieure du thorax, il y a une petite zone de piqueté hémorragique.

L'examen du sang montre : G. R. 3.800000 ; épreuve de Duke positive. T. C. : 35 minutes, caillot rétractile, un peu mou ; T. S. : 30 minutes. B. W. négatif.

La malade est traitée par des injections sous-cutanées d'hémostyl Roussel, puis on tente une transfusion sanguine de son oncle. Mais sans amélioration de son état puisqu'elle continue à avoir des épistaxis. Alors, on essaie des injections s. c. de peptone de Witte et de cacodylate de soude mais sans effet notable.

Dans cette observation il s'agit incontestablement d'un cas d'hémogéno-hémophilie sporadique. La tare sanguine prédomine du côté de l'hémogénie tandis que les accidents hémorragiques sont d'égale valeur. Ce cas est intéressant par le fait qu'aucun des traitements administrés n'a amélioré l'état de la malade.

Ces 6 observations permettent d'affirmer l'existence de l'hémophilo-hémogénie féminine. Nous ne nous attardons pas à la décrire car cette diathèse mixte ne fait que juxtaposer les symptômes propres à chacune des deux affections. Il n'est d'ailleurs pas possible de faire une description uniforme, les 6 observations rapportées étant

très dissemblables, tant par l'âge et les circonstances d'apparition que par l'intensité relative des deux diathèses associées.

Le caractère le plus important à souligner est précisément cette prédominance fréquente de l'un des syndrômes, le plus souvent du reste du syndrôme hémogénique. Ce qu'il faut souligner également, c'est l'indépendance relative des deux syndrômes attestée par le fait que, d'une part, chacun d'entre eux peut prédominer à tour de rôle, d'autre part, la thérapeutique peu agir favorablement sur une seul d'entre eux.

Cette indépendance des deux syndrômes est un argument en faveur de l'opinion de P.-E. WEIL et ISCH-WALL pour qui de tels faits sont plus des faits d'association que des faits de passage. En particulier, nous avons observé comme lui la grande variabilité du temps de coagulation chez ces malades qui s'oppose à sa constance dans l'hémophilie pure, contrairement à CHEVALLIER et GOLDBERG pour qui, l'augmentation du temps de coagulation, relativement modérée, est stable.

Notons en terminant que, cliniquement, l'hémophilohémogénie féminine se différencie de l'hémophilie pure, indépendamment des poussées purpuriques, par la présence habituelle de métrorragies abondantes et par l'influence défavorable que semble jouer ici la puberté, la diathèse apparaissant ou étant aggravée par elle, ces caractères étant vraisemblablement à mettre sur le compte de l'hémogénie.



Les 31 observations que nous avons rapportées nous permettent donc de classer les états hémophiles chez la femme sous quatre chefs différents :

1° L'hémophilie chez les femmes de famille hémophile ; il s'agit le plus souvent d'hémophilie latente, mais on peut observer comme en témoignent 9 observations indiscutables des faits d'hémophilie atténuée ou plus rarement graves qui évoluent sous l'aspect d'hémorragies de type hémophile en général et parfois de type hémogénique. Ce groupe de faits, le plus nombreux et le plus solide, représente l'hémophilie féminine vraie.

2° L'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste groupant quelques cas de diathèse sanguine à déterminations hémorragiques tout à fait atténuées, se transmettant uniquement dans le sens féminin et dont le substratum sanguin est une élévation modérée du temps de coagulation associée parfois à une thrombopénie plus ou moins importante.

3° L'hémophilie féminine sporadique ; deux observations viennent attester l'existence de tels faits. Il se peut que certaines hémorragies au cours des interventions chirurgicales soient imputables à un état constitutionnel d'hémophilie et rentrent ainsi dans ce cadre clinique.

4° Enfin l'hémophilo-hémogénie féminine, où les deux grandes diathèses sanguines s'associent en proportions diverses ; 6 observations nous permettent d'affirmer l'existence de cette forme qui peut être sporadique ou héréditaire.

CHAPITRE IV

Diagnostic

Nous ne nous attarderons pas longuement au diagnostic des états hémophiles chez la femme qui ne présente actuellement aucune difficulté dans la très grande majorité des cas pour peu que l'on pratique la recherche des stigmates sanguins de l'affection.

Rappelons toutefois que le diagnostic positif repose essentiellement sur deux sortes de signes : cliniques et sanguins.

Cliniquement, les états hémophiles se présentent sous forme d'accidents hémorragiques provoqués par une cause traumatisante, si minime qu'en soit l'intensité. Ce caractère provoqué, accidentel, est le plus important à mettre en relief pour aboutir au diagnostic d'hémophilie. La fréquence de certaines déterminations hémorragiques, telles que les hémarthroses et hématomes sous-cutanés, est aussi très particulière à l'affection. Enfin, si l'hémophile paraît plus apte aux hémorragies à certaines périodes de sa vie, on ne trouve pas chez lui aussi **nettement** que chez l'hémophile, de poussées avec plusieurs hémorragies simultanées en diverses régions de l'organisme pendant quelques

jours ou quelques semaines. L'accident hémorragique de l'hémophile est isolé et ne dure pas des jours avec des alternatives d'arrêt et de reprise comme dans l'hémogénie.

Tous ces caractères sont très importants ; bien décrits chez l'homme, ils se retrouvent dans les cas typiques chez la femme. Il faut y ajouter ici la connaissance d'hémorragies graves du post-partum contrastant avec le caractère normal des règles comme en témoignent nos observations.

Mais l'allure clinique n'est pas toujours aussi franche et nous avons assez longuement décrit plus haut les critères cliniques de l'hémophilie et les difficultés qu'il y avait à les retrouver, pour ne pas nous y appesantir à nouveau. Chez la femme, plus encore que chez l'homme, aux hémorragies nettement provoquées, se surajoutent des hémorragies paraissant plutôt spontanées, telles que des épistaxis dont nous avons noté la fréquence. Pour ces raisons, le diagnostic purement clinique n'est pas toujours facile et nous n'en voulons pour preuve que la difficulté que nous avons eue à interpréter les observations anciennes, dépourvues du contrôle de l'examen sanguin.

A ces signes proprement cliniques, la notion étiologique d'hérédité apporte lorsqu'elle existe un appoint précieux pour le diagnostic. Si l'on accepte de considérer, comme nous l'avons fait tous les accidents hémorragiques survenant chez des femmes de souche hémophile comme de l'hémophilie au sens large du mot, cette notion d'hérédité est suffisante pour le diagnostic. Mais précisons bien qu'il s'agit de l'hérédité à caractères particuliers de l'hémophilie : transmission matriarcale avec atteinte presque

exclusive du sexe masculin. Nous avons vu que ces caractères peuvent manquer, mais alors le diagnostic d'hémophilie familiale vraie est sujet à caution et pour arriver au diagnostic d'état hémophile, il faut s'entourer des garanties de l'examen sanguin.

Inversement, la notion de diathèse familiale hémophile est contingente pour le diagnostic et l'on peut observer des cas d'hémophilie survenant, au moins apparemment, indépendamment de toute atteinte familiale ; mais ici encore, l'étude du sang est nécessaire.

Nous arrivons donc au seul signe qui puisse la plupart du temps emporter la certitude. Dans tous les cas, en effet, où la notion d'hémophilie familiale manque ou est mal établie, on ne peut se passer de cet examen. S'il s'agit bien d'état hémophile, on trouve un retard plus ou moins important de la coagulation, dépassant toujours 30 min. ; et réciproquement, si l'on se conforme aux notions actuellement en cours, ce retard de la coagulation suffit pour faire le diagnostic d'état hémophile.

On voit donc, en somme, qu'il suffit pour faire le diagnostic d'état hémophile chez la femme, de trouver l'un ou l'autre de ces éléments : existence dans la famille de la malade d'une hémophilie bien caractérisée ou à l'examen sanguin, augmentation du temps de coagulation au delà de 30 minutes.

Mais ce premier point acquis, il faut préciser le diagnostic et fixer dans quel cadre se place l'état hémophile considéré. Le problème est souvent ici plus difficile et sa solution est parfois d'une interprétation délicate, certaines observations se prêtant mal à une systématisation

exacte. Les cadres que nous pouvons fournir aux observations hématologiques sont, nous l'avons déjà dit, des cadres provisoires, susceptibles de se modifier dans le sens de la multiplicité ou de la simplicité au fur et à mesure que nos connaissances s'enrichiront dans le domaine de la clinique et de la pathogénie.

Pour l'instant, à s'en tenir aux formes cliniques que nous avons admises, le diagnostic est sauf pour certains cas inclassables relativement simples.

Il est facile en général de retrouver les antécédents familiaux qui permettent d'aboutir au diagnostic d'hémophilie familiale féminine et l'examen du sang précisera s'il s'agit d'hémophile à type hémophile banal ou, comme nous l'avons vu, à type hémogénique. Mais, parfois ce diagnostic est difficile, les antécédents hémorragiques familiaux étant ou trop frustes ou trop imprécis ou trop peu caractéristiques pour permettre le diagnostic d'hémophilie. L'hémophilie ne résume pas, avec l'hémogénie, toutes les diathèses sanguines familiales et beaucoup de familles dont les histoires ont été publiées, se prêtent mal à être considérées comme atteintes d'hémophilie vraie.

C'est pour quelques-unes de ces familles que nous avons créé le terme d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste. Rappelons qu'il s'agit d'une diathèse à manifestations hémorragiques atténuées, s'observant uniquement chez les femmes et relevant d'un retard de la coagulation avec thrombopénie. Ces derniers caractères sont suffisamment précis pour qu'un examen de sang associé à la recherche des antécédents de la malade permettent le diagnostic de cette forme clinique. Mais l'étude des membres

de la famille doit comporter pour eux, comme pour la malade, un examen de sang complet, la diathèse étant souvent tout à fait latente.

Le cadre de l'hémophilie sporadique est un cadre limité à quelques observations qui sont d'une grande valeur. Il est destiné à recevoir les observations d'hémophilie pure ne relevant manifestement pas d'une diathèse héréditaire. C'est donc uniquement un caractère négatif qui permet ici le diagnostic. Rappelons que l'on tend, chez l'homme, à considérer cette forme comme une hémophilie atténuée, d'où la règle de classer comme hémophilie familiale, toutes les hémophilies paraissant isolées, lorsqu'elles sont graves. Il est possible que cette règle mérite d'être appliquée dans quelques cas, mais dans d'autres cas l'état sporadique de l'hémophilie est indéniable. La seule erreur de diagnostic qui est particulièrement à éviter ici est de prendre pour une hémophilie sporadique constitutionnelle, un état hémophile secondaire, par exemple à une affection hépatique et à une avitaminose. Un examen soigneux du malade évitera cette erreur.

Enfin, il peut s'agir dans quelques cas, d'hémophilo-hémogénie ce dont témoignent à la fois les signes cliniques qui accusent en général davantage la diathèse hémogénique et les stigmates sanguins montrant l'association de signes hémogéniques à la lenteur de coagulation propre à l'hémophilie. Le diagnostic n'est en général pas difficile ; si l'on ne fait pas l'examen sanguin, on risque de ne pas reconnaître l'existence de l'une des diathèses. La seule difficulté est l'interprétation de quelques cas où les

stigmates sanguins, comme les signes cliniques, de l'une des diathèses sont tellement minimes que l'on se demande si l'on peut en tenir compte. La clef du diagnostic paraît alors être dans l'évolution qui permet en général à la diathèse discutée de prendre des caractères plus précis.

Quant au diagnostic différentiel, il n'est généralement pas difficile, si l'on a pu rassembler tous les éléments du diagnostic positif.

Que l'on soit en face d'une hémophilie héréditaire ou sporadique, il faut songer à éliminer l'hémogénie, d'autant que la grande fréquence de cette affection chez la femme et la rareté de l'hémophilie peut faire porter ce diagnostic sans examen approfondi. En réalité, la fréquence du purpura, la notion de poussées hémorragiques très nettes, souvent en rapport avec des phases de la vie génitale, l'influence défavorable de la puberté, l'abondance des règles, le fait que la plupart des hémorragies sont spontanées distinguent cliniquement l'hémogénie de l'hémophilie. Et l'examen du sang, en montrant l'augmentation du temps de saignement, associé à la chute des plaquettes et à l'irrtractilité du caillot, donne des signes différentiels indiscutables. Parfois, pourtant, surtout lorsqu'il s'agit de diagnostic rétrospectif pour des cas dépourvus d'examen sanguin, le diagnostic est très difficile ; souvent, en effet, l'hémogénie évolue sans purpura et manque ainsi de son meilleur signe positif. D'autre part, s'il faut connaître les faits d'association des deux diathèses, il faut se garder de faire le diagnostic d'hémophilie associée sur l'existence d'une augmentation du temps de coa-

gulation inférieure à 30 min. qui peut s'observer dans les hémogénies pures les plus authentiques.

Parmi les affections hémorragiques, il faut encore éliminer la maladie d'Osler, affection héréditaire, liée à des télangiectasies nasales et donnant uniquement des épistaxis sans qu'il existe d'anomalies sanguines.

Il en est de même du scorbut, soit du nourrisson, soit de l'adulte, lié à une carence en vitamine C et donnant des hémorragies minimales : purpura discret, gingivorragies, hématomes sous-périostés douloureux sans troubles marqués de la coagulation.

De même, le diagnostic avec les affections sanguines hémorragipares telles que la leucémie ou l'anémie pernicieuse ne se discute pratiquement pas en raison des signes propres cliniques et sanguins, toujours faciles à mettre en évidence, de ces affections, et de leur allure évolutive très différente.

Un diagnostic différentiel pourrait se discuter, c'est le diagnostic de l'hémorragiose anhémostatique de CHEVALIER (hémophiloïde de Mas y Magro), mais c'est un diagnostic d'élimination. On classe en effet ici, les états hémorragiques constitutionnels ne relevant d'aucune des diathèses actuellement connues et ne s'accompagnant pas de tares sanguines. Il s'agit d'un groupement nosologique d'attente dans lequel on peut être amené à placer quelques observations d'accidents hémorragiques chez la femme.

CHAPITRE V

Pronostic

Le pronostic de l'hémophilie féminine est certainement plus difficile à établir que le diagnostic.

D'une façon générale, l'hémophilie est moins grave chez la femme que chez l'homme, et revêt la plupart du temps une allure assez bénigne, les hémorragies étant rarement assez fréquentes et assez sévères pour mettre les jours de la malade en danger.

En faisant le bilan des 31 observations indiscutables, on trouve pourtant 3 observations où la diathèse a entraîné la mort de la malade. Il s'agit dans ces 3 cas, d'hémophilie familiale vraie. La mort dans un cas a résulté d'hémorragies post-partum ; dans un autre cas, la malade est morte dans une scène d'hémorragie méningée à 30 ans ; enfin la troisième observation concerne une fille de 13 ans dont les accidents avaient le type hémogénique et qui mourut après une splénectomie.

Dans tous les autres cas, l'affection paraît avoir été assez bien supportée et elle est compatible avec une durée normale de vie comme en témoignent quelques observations où la malade a dépassé la soixantaine. Seules, ont fait courir un risque aux malades, les avulsions dentaires.

les accouchements dans la période du post-partum et les interventions chirurgicales. Il y a lieu tout particulièrement d'insister sur le danger que présentent les accouchements chez les femmes hémophiles ; les hémorragies de la délivrance étant chez elles très abondantes d'une façon presque constante.

Mis à part les risques d'hémorragies mortelles au cours d'une grossesse éventuelle, on peut, en définitive, porter chez la femme hémophile, un pronostic plus bénin que chez l'homme.

Il faut d'ailleurs tenir compte de divers éléments, dont le premier est l'âge de la malade ; bien que les femmes âgées ne soient pas à l'abri des accidents hémorragiques comme nos observations en relatent plusieurs, le risque de mort par hémorragie paraît diminuer au fur et à mesure que la malade avance en âge, la période la plus dangereuse étant certainement entre vingt et trente ans.

L'intensité du trouble de coagulation donne jusqu'à un certain point des indications pronostiques intéressantes. Lorsque le trouble est très accentué, il y a tout lieu de redouter des hémorragies graves et difficiles à tarir. Mais, comme nous l'avons déjà indiqué, il n'y a pas là de règle absolue et l'on peut inversement voir des hémorragies graves chez des femmes de souche hémophile dont le temps de coagulation est normal ou très légèrement augmenté.

L'intensité des hémorragies antérieures intervient beaucoup plus exactement dans l'établissement du pronostic. La diathèse manifeste assez rapidement sa gravité et l'his-

toire de la malade permet de se rendre compte si l'on est en présence d'une hémophilie grave donnant des hémorragies importantes et répétées pour des raisons insignifiantes ou s'il s'agit d'une simple tendance hémorragique.

Enfin, il faut tenir compte de la forme clinique de l'état hémophile considéré. L'hémophilie familiale vraie est certainement celle dans laquelle on rencontre les cas les plus sévères, réalisant parfois un tableau de grande hémophilie. A l'inverse, l'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste est, autant qu'on peut le juger par les quelques cas publiés, toujours bénigne. Dans l'hémophilohémogénie, se joint au risque des accidents aigus de l'hémophilie, l'action lentement anémiant des poussées hémorragiques de l'hémogénie ; l'affection paraît grave ; aucune des observations rapportées ne se termine par la mort, mais il s'agit, dans 5 d'entre elles, de femmes jeunes, dont la vie semble très menacée par l'affection.

Nous n'avons pas fait intervenir l'effet du traitement dans ces considérations pronostiques. Il semble pourtant que le traitement bien conduit tel que nous l'étudierons un peu plus loin, ait quelque efficacité et puisse, dans les cas sévères, améliorer le pronostic.

CHAPITRE VI

Pathogénie

Nous n'avons pas l'intention de faire, à l'occasion de notre travail, essentiellement clinique, une étude complète de la pathogénie de l'hémophilie.

On sait que cette pathogénie reste très obscure. Il est d'ailleurs possible que les mêmes explications ne conviennent pas à toutes les formes d'hémophilie. En partant de considérations pathogéniques, on a isolé en Allemagne avec RISAK une forme d'hémophilie ou plutôt de pseudo-hémophilie dans laquelle le trouble causal serait une chute du fibrinogène sanguin. Nous n'avons pu étudier les observations de RISAK, mais en ce qui concerne l'hémophilie vraie les auteurs (SAHLI, HEYLAND, etc.) concordent pour affirmer que le taux du fibrinogène est normal.

Il y a pourtant une classe de nos observation qui incline par la nature de ses stigmates sanguins vers une explication pathogénique, c'est la diathèse isolée sous le nom d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste : on y observe en effet presque constamment une baisse relative du nombre des thrombocytes dont résulte peut-être une insuffisance de cytozyme. Mais on peut d'autant

moins l'affirmer que cette thrombopénie manque dans quelques cas.

Sur l'hémophilie familiale, les théories pathogéniques ne manquent pas et nous ne les exposerons pas, renvoyant à l'article de P.-E. WEIL et à l'étude très complète de P. GOVAERTS et M. GRATIA dans la *Revue Belge des Sciences Médicales*. L'accord est unanime sur des points négatifs : l'hémophilie ne résulte ni d'un excès d'antithrombine, ni d'un manque de calcium, de fibrinogène ou de plaquettes.

GOVAERTS et GRATIA apportent dans leur article une conception séduisante qu'ils appuient de quelques expériences.

Pour eux, la particularité essentielle du sang de l'hémophile est qu'il existe dans le plasma un pouvoir stabilisant les plaquettes et les empêchant de libérer leur cytozème.

Ils montrent en effet qu'en produisant la lyse des plaquettes dans un plasma d'hémophile (par gel suivi de dégel, ou par contact avec l'eau distillée ou par action de chlorure de sodium hypertonique), on obtient une coagulation dans les délais normaux, et, d'autre part que les plaquettes d'hémophile mises en contact avec un échantillon de plasma normal permettent sa coagulation rapide.

Notre Maître, le Dr THIERS, a essayé de reproduire ces expériences avec le sang de notre malade (obs. XIX). Le résultat de ces expériences, qui se sont inspirées exactement de la technique de GOVAERTS et GRATIA a été négatif.

Nous nous garderons bien d'en tirer argument pour infirmer les théories de GOVAERTS et GRATIA. Il ne s'agissait pas dans notre cas d'hémophilie familiale vraie, mais très

probablement d'hémophilie sporadique relevant donc vraisemblablement d'une pathogénie différente.

Notre travail ne peut donc songer à apporter une contribution à la pathogénie de l'hémophilie familiale ; mais nous devons, surtout, sans grand espoir de pouvoir y répondre, nous demander les raisons de l'habituelle immunité des femmes à l'égard de la diathèse et de leur atteinte dans les cas rapportés.

On ne peut faire à ce sujet que des hypothèses. On a prétendu que les femmes de souche hémophile avaient des règles abondantes et que cette abondance du flux menstruel les mettait à l'abri d'hémorragies plus graves. Outre que cette explication nous paraisse à priori très sujette à caution, l'étude des faits montre qu'elle ne repose sur rien. On doit pourtant signaler que les femmes de souche hémophile et qui souffrent elles-mêmes de la diathèse ont effectivement des règles normales, mais nous ne trouvons nulle part noté de façon précise que les femmes atteintes d'hémophilie latente, aient des règles abondantes et prolongées.

On a pu, avec plus de vraisemblance, invoquer le rôle de protection des hormones génitales. Leur déficience expliquerait la possibilité d'apparition des accidents hémorragiques chez la femme.

Quelques faits isolés sont favorables à cette hypothèse. On voit parfois des accidents hémorragiques s'espacer lors de la puberté ; c'est le cas de l'observation de SCHULTZ et d'une observation de BAUER et MELLER où l'on voit, d'ailleurs, la tendance hémorragique se réveiller après la ménopause. TRAUNER, dans un cas que nous n'avons pas

pu retrouver, avait rencontré une hypoplasie des organes génitaux. Nos observations, par contre, ne montrent que rarement des signes d'insuffisance ovarienne. Outre l'observation de SCHULTZ où la menstruation ne fait son apparition qu'à 17 ans, nous pouvons citer notre observation personnelle où les règles ont toujours été irrégulières.

TRAUNER aurait d'ailleurs eu des succès avec l'hormonothérapie ovarienne chez la femme hémophile, mais on peut discuter l'action spécifique des injections d'extraits d'ovaire en pareil cas.

En définitive, il n'y a en faveur de cette hypothèse séduisante, que quelques faits isolés ne permettant pas de conclure et appelant de nouvelles recherches.

Force est donc d'affirmer que reste mystérieux l'exclusivisme presque absolu de la diathèse hémophilique à l'égard du sexe féminin. La question est loin d'être résolue.

CHAPITRE VII

Traitement

Rien dans ces toutes dernières années n'est venu sensiblement modifier la conduite thérapeutique dans l'hémophilie, telle qu'elle a été codifiée par J. CHALIER.

Deux thérapeutiques nouvelles ont été tentées : la première est l'hormonothérapie ovarienne, en s'inspirant des considérations pathogéniques assez théoriques que nous venons de voir. STORR a consacré sa thèse à cette thérapeutiques. Il montre que l'injection intra-musculaire d'extrait d'ovaire ne donne pas de résultats durables et ne peut pas guérir la diathèse sanguine. Elle serait intéressante en période hémorragique et arrêterait l'hémorragie ; mais on peut se demander si l'action des extraits d'ovaire est alors supérieure à celle des autres extraits d'organes et donc elle agit à titre spécifique. Si la valeur de cette thérapeutique était confirmée, il n'y aurait aucune contre-indication à l'appliquer aux femmes hémophiles, comme l'a fait TRAUNER avec des résultats favorables.

La deuxième thérapeutique récente est celle de la vitamine C. Utilisée avant tout dans le traitement du scorbut, son indication a été étendue aux états hémorragiques en général, plus particulièrement au purpura chronique, mais

aussi à l'hémophilie. Nous l'avons trouvé employée dans trois observations de BAUER et MELLER avec des résultats divers : dans le cas le plus favorable, il s'agit d'une hémophilo-hémogénie chez une femme de 64 ans ; sous l'influence des injections de vitamine C — associées à une transfusion — le temps de coagulation s'abaissa rapidement de 100 à 14 minutes ; mais la thérapeutique fut sans action sur le syndrome hémogénique qui alla au contraire en s'aggravant. Dans les deux autres cas qui concernent des femmes atteintes d'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste, la thérapeutique fut sans action. Il n'a d'ailleurs pas été signalé de bons résultats de cette thérapeutique dans l'hémophilie masculine. On sait, d'autre part que, récemment, une nouvelle vitamine, la vitamine 'K a été isolée par DAM ; cette vitamine serait véritablement la vitamine anti-hémorragique, la vitamine de coagulation et sa carence déterminerait chez le poulet une affection voisine du scorbut. On a tenté d'utiliser cette nouvelle vitamine dans l'hémophilie, mais les résultats ont été négatifs.

On voit que ces thérapeutiques nouvelles, hormonothérapie ovarienne et vitaminothérapie n'ont pas donné de résultats très satisfaisants. Il n'y a pas lieu dès lors de modifier une conduite thérapeutique qui a fait ses preuves.

La base du traitement doit rester le sérum maternel qui, en injections intra-veineuses, a donné à CHALIER, qui l'a préconisé, d'excellents résultats. Il n'y a aucune raison théorique sérieuse de refuser ce traitement aux femmes hémophiles, sous cette réserve d'ailleurs importante que

le sang maternel ne présente pas de retard, même léger, de la coagulation, autrement dit que la mère ne rentre pas dans la classe des hémophiles latentes. A plus forte raison, cette thérapeutique sera écartée si la mère de la malade présente elle-même des accidents hémorragiques. Avec ces réserves, la thérapeutique aura toujours profit à être utilisée comme traitement de fond de la diathèse hémophilique, même chez la femme.

Dans notre cas, la thérapeutique n'a pas été suivie de succès, mais il ne s'agissait pas d'une hémophilie familiale et les injections de sérum maternel ne présentaient pas ici la même rigueur d'indication.

Devant l'échec de ce traitement, nous avons essayé, sans grand succès, les petites transfusions de sang, dont CHALIER conteste, avec raison la supériorité sur le sérum maternel dans l'hémophilie banale. On trouve pourtant, dans quelques observations rapportées, au moins deux cas, d'hémophilo-hémogénie où les transfusions ont eu une action très favorable. Mais il s'agissait d'observations où la note hémogénique était prédominante. (Obs. de STEINBRINCK et de ISCH-WALL).

On a préconisé, enfin, les injections de sérum de cheval (P.-E. WEIL) et enfin les injections de peptone. Ces traitements paraissent donner de moins bons résultats que le sérum maternel.

Quant au traitement de l'accident aigu hémorragique, il est représenté par les vaso-constricteurs tels que post-hypophyse, par les injections de sérum de cheval ou de

sérum gélatiné. Toutes les fois qu'on le peut, il faut faire le plus rapidement possible une injection de sérum maternel. Dans les cas où l'hémorragie s'accompagne d'une anémie aiguë particulièrement intense il y aura lieu de faire une transfusion sanguine de 300 à 400 cc. agissant à titre de remplacement, mais également comme hémostatique. Quant à l'anémie chronique installée à la suite d'hémorragies intenses et répétées, on la traite par des préparations ferrugineuses et arsenicales et surtout par les injections d'extrait hépatique et par le foie de veau.

Tel est le schéma général du traitement des états hémophiles chez la femme ; il est semblable à celui de l'homme. Mais il y a naturellement des indications thérapeutiques très variables selon la forme clinique d'hémophilie en cause et selon l'intensité de l'affection.

L'hémophilie familiale se présente sous un aspect atténué et n'exige pas, en général, le traitement presque continu du grand hémophile. Lorsque les accidents hémorragiques ont tendance à devenir fréquents et sévères, il peut devenir nécessaire de recourir à une série d'injections intra-veineuses de sérum maternel si la mère n'est pas une hémophile latente et sinon de sérum équin. D'autre part, il sera prudent en cas de grossesse, de faire un traitement semblable afin de prévenir autant que possible les accidents du post-partum. Un traitement correctif du trouble sanguin pendant la grossesse pourrait avoir une valeur prophylactique vis-à-vis de l'enfant à naître, si l'on en croit KUGELMASS et TRITSCH qui obtiennent cette correction à l'aide de simples prescriptions de régime. Mais le fait demande confirmation.

L'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste ne paraît que rarement poser des indications thérapeutiques impératives. Le traitement classique de l'hémophilie banale par le sérum maternel est naturellement contre-indiqué ici ; il y aurait peut-être lieu en partant de données théoriques identiques d'essayer ici le sérum paternel. Les auteurs ont employé sans succès dans cette forme la vitamine C.

L'hémophilie sporadique ne présente pas d'indications spéciales, mais le sérum maternel n'est pas ici un traitement très logique et l'on pourra lui préférer le sérum équín ou les transfusions.

Quant au traitement de l'hémophilo-hémogénie, il épuîsera les ressources d'une thérapeutique s'adressant aux deux diathèses. Dans les observations rapportées, les petites transfusions ont paru avoir une influence favorable, au moins dans deux cas. On pourra être amené, devant l'intensité du syndrome hémogénique et après une ou deux transfusions de préparation, à pratiquer une splénectomie dont on a vu, dans un cas, les bons résultats. Rappelons, à ce sujet, les effets dissociés possibles de la thérapeutique qui peut laisser subsister les troubles relevant de l'une des diathèses.

Enfin, quelle que soit la forme, il nous paraît important en terminant de rappeler le danger de la grossesse chez la femme hémophile pour en déduire les interdictions qui s'imposent.

CONCLUSIONS

I. — L'existence de l'hémophilie féminine a, de tout temps, été controversée. De l'étude critique des observations qui fait la base de ce travail, il ressort que l'on est en droit de décrire des états hémophiles chez la femme.

II. — L'existence de l'un des critères suivants en présence d'un état hémorragique chez une femme doit suffire à permettre le diagnostic d'hémophilie :

d'une part, l'existence dans la famille de la malade d'une diathèse hémophile bien caractérisée, avec sa transmission héréditaire et matriarcale, et sa prédilection pour le sexe masculin ;

d'autre part, l'existence d'un retard de la coagulation, le temps de coagulation excédant 30 minutes.

III. — L'on peut décrire quatre variétés d'états hémophiles chez la femme :

a) L'hémophilie féminine familiale vraie qui groupe tous les faits observés dans les familles d'hémophiles. Il s'agit au minimum d'hémophilie latente chez les conductrices d'hémophilie, révélée seulement par la recherche du temps de coagulation ; ce sont les cas les plus nombreux. Mais, parfois, la diathèse s'extériorise par des accidents

hémorragiques qui réalisent une hémophilie le plus souvent atténuée, quelquefois grave. L'hémophilie féminine vraie se présente de la même façon que l'hémophilie masculine ; il s'y ajoute des hémorragies graves à l'occasion des accouchements ; mais les règles sont au contraire normales. Dans de rares cas, l'hémophilie revêt le masque de l'hémogénie.

b) L'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste groupe quelques cas d'une diathèse sanguine à déterminations hémorragiques tout à fait atténuées, se transmettant uniquement dans le sexe féminin et dont le substratum sanguin est une élévation modérée du temps de coagulation associée parfois à une thrombopénie plus ou moins importante.

c) L'hémophilie sporadique qui paraît à l'heure actuelle rare ; il se peut que certaines hémorragies au cours des interventions chirurgicales soient imputables à un état constitutionnel d'hémophilie et méritent d'être placées dans ce cadre clinique.

d) Enfin, l'hémophilo-hémogénie où les deux grandes diathèses sanguines associent leurs manifestations, l'une d'entre elles étant généralement prédominante.

IV. — Il est impossible de dire pourquoi le sexe féminin échappe, en règle générale, aux manifestations hémorragiques de la diathèse hémophilique et pourquoi cette règle se trouve quelquefois en défaut. On a invoqué le rôle des hormones génitales dans la protection du sexe féminin et leur déficience dans les cas d'hémophilie féminine. Il ne s'agit encore que d'hypothèses.

V. — Le traitement des états hémophiles doit s'inspirer des méthodes thérapeutiques instituées pour combattre l'hémophilie masculine et qui ont fait leurs preuves. En particulier, dans le traitement de l'hémophilie féminine vraie, on devra, à condition que la mère ne soit pas atteinte d'hémophilie latente, pratiquer lorsque la fréquence des hémorragies les rendra nécessaires des injections de sérum maternel.

Le Président de la Thèse,
J. CHALIER.

Vu :
Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 17 décembre 1938.
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- AHLFELD. — Hémorragies post-partum. (*La Semaine Médicale*, 8 avril 1903, p. 116).
- ARKWRIGHT. — A case of hemophilia in a woman (*Lancet*, 1902, p. 737).
- BASTARD (H.). — Hémophilie avec purpura hémorragique (*Gaz. des Hôpitaux*, 9 nov. 1878, p. 1.034).
- BAUER (H.) et MELLER (J.). — Zur frage der weiblichen Hämo-philie (*Zeitsch. Klin. Med.*, 130, 1936).
- Weibliche Hämoophilie und Thrombopénie (*Med. Kli-nik.*, T. 33, 19 févr. 1937, p. 268).
- BAUER et WEHEFRITZ. — Gibt es eine Hämo-ph. beim Weibe ? (*Arch. f. Gynäk.*, 121, 1924, p. 462).
- BAUD (Mlle). — Les poussées hémorragipares au cours de l'hé-mophilie familiale (*Thèse de Lyon*, 1935-1936).
- BRITTIN. — A case of hemophilia in the newly born (*Lancet*, 18 juillet 1908, p. 158).
- BONNEAU (R.). — Note sur la ponte ovulaire hémorragique et l'hémophilie (*La Gynécologie*, janv. 1927, p. 139).
- BOVIS (R. DE). — De l'hémophilie chez la femme (*La Semaine Médicale*, 6 sept. 1905, p. 421).
- BROOK. — Attempt of the antinatal treatment of hemophilia (*Lancet*, 20 avril 1901, p. 1.143).
- BROSSET. — Un cas de vomissement incoercible de la gros-sesse et hémophilie (*Lyon Méd.*, 30 oct. 1910, p. 739).

- BUCURA. — Veber haemoph. bein Weibe (*Wein. Leipzig*, 1920).
- CARRA (P.). — Suite de la cure de chalazion chez une hémophile (*Bull. Med. de Paris*, xvii, 1903, p. 439).
- CASSOUTE et RAYBAUD. — Un cas d'hémophilie sporadique chez une fillette de 9 ans (*Société de Pédiatrie de Paris*, T. 22, 15 avril 1924).
- CHALIER (J.). — Hémophilie familiale, traitement par le sérum maternel (*Clinique et Laboratoire*, 20 mai 1932).
— Traitement de l'hémophilie congénitale par la sérothérapie maternelle (*Revue de Méd.*, 1919, T. xxxvi, p. 522).
- CHEVALLIER et GOLDBERG. — Les hémophiles (*Revue de Méd.*, 2 févr. 1931, p. 126).
- COHEN. — Ein Fall von Hämophilie (*Zeit. f. Klin. Med.*, 1890, Sup., T. xvii, p. 184).
- DANEL (M.). — Hémophilie héréditaire fruste chez une primipare (*J. des Sc. méd. de Lille*, xii, 24 mars 1906, p. 265).
- DE-LEE. — A case of fatal hemorrhagic diathesis (*Amér. Jour. of Obst.*, déc. 1901, p. 785).
- DELOGE. — Quelques observations de paralysie consécutive à des hématomes chez les hémophiles (*Thèse de Paris*, 1935).
- DERIBERI-DESGARDES. — Des arthropathies chez les hémophiles (*Thèse de Paris*, 1910).
- FLEIG et ROUVILLE. — Métrorragie chez une vierge hémophile (*Ass. Fr. de Chirurgie*, T. xxi, p. 270).
- FOULIS et CRAWFORD. — Female Bleeders (*Brit. Med. Jour.*, 22 sept. 1934, p. 594).
- GOVAERTS et GRATIA. — Contribution à l'étude de l'hémophilie (*Rev. Belge des Sc. Méd.*, 1931, T. 3, p. 689).
- GRANDIDIDIER. — Die Häm. oder die Bluterkrankheit (Leipzig, 1877).

- GUILLOT. — A propos de trois cas d'hémophilie (*Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurg. de Paris*, 20 avril 1910, p. 409).
- HAMILTON. — A contribution to the pathologie of hemophilia (*Med. Records*, 21, nov. 1891).
- HESS. — The Bloods and the blood vessels in hemophilia and other hemorrhagic diseases (*Arch. of Int. Med.*, 1916, T. I, p. 202).
- HYNEK. — Nouvelles considérations sur l'hémophilie (*Ann. de Méd.*, 1923, p. 122).
- ISCK-WALL. — L'hémogénie. Etude clinique (*Thèse de Paris*, 1926).
- JARDINE (R.). — Haemophilia in a newly born schild (*Brit. Med. Journ.*, 21 mars 1891).
- KEHRER. — Die Ham. beim weiblich. Geselhecht (*Arch. f. Gyn.*, 1876, T. x, p. 201).
- KIEFFER. — Un cas d'hémophilie gravidique (*Gynec. et Obst.*, T. IX, 1924, p. 538).
- KOLSTER. — One haemophilie (*Finischer la hearco brawd. buger*, mars 1895).
- KUGELMASS et TRITSCH. — Prenatal prevention of potential hemorrhagic disease of the new borne (*J. A. M. A.*, T. VII, 16 févr. 1929).
- LANDAIS. — Contribution à l'étude des arthropathies hémophiliques (*Thèse de Paris*, 1922).
- LESNI, MARQUEZY et STEIFFEL. — Purpura chronique, hémophilo-hémogénie (*Soc. Med. des Hôp. de Paris*, 6 juillet 1928, p. 1.159).
- LOSSEN. — Die Bluterfamilie Mampel (*Dtsch. Zent. f. Chirurg.*, T. 76, 1905, p. 1).
- MACNAMARA. — Remarkable history of hemophilia (*Lancet*, 16 févr. 1884, p. 294).
- MARCU. — Quelques considérations sur l'hémophilie (*Thèse de Paris*, 1892).

- MILDRED WARDE. — Haemophilia in the female (*Brit. Med. Journ.*, 6 oct. 1923, p. 599).
- NOLF. — Physio-pathologie de la coagulation du sang (*Presse Med.*, 12 octobre 1912).
- OPRU TROCHMEE. — Contribution à l'étude des acc. art. de l'hémophilie (*Thèse de Paris*, 1935).
- OSLER (W.). — Female haemophilia (*Lancet*, T. I, 30 avril 1910, p. 1.226).
- PALIARD, P.-E.-MARTIN JEUNE (M.) et REVOL (L.). — Syndrome hémophilique chez une jeune fille de 16 ans (*Soc. Med. des Hôp. de Lyon*, séance du 27 avril 1938).
- RAMOND. — L'hémophilie (*Progrès Méd.*, 1925, T. x2, p. 1.672).
- RECHT. — Métrorrhagie chez une vierge hémophile (*Bull. de la Soc. Anat. de Paris*, T. 3, 1893, p. 207).
- RÉSAL. — Quelques pages sur l'hémophilie en général (*Thèse de Paris*, 1861).
- RICARD. — Une observation d'hémophilie (*Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurg. de Paris*, 27 avril 1910, p. 441).
- RISAK. — *Wein. Klin. Web.*, 1934, T. II et 1935, T. I).
- ROSKAM. — Aperçus nouveaux sur la coagulation normale et pathologique des globules (*Sté Méd.*, 5 juill. 1926).
- SANTY. — Hémorragie intra-péritonéale d'origine ovarienne chez une hémophile (*Lyon Chirurg.*, 1^{er} février 1924, p. 84).
- SCHLOSSMANN. — Neu For. uber Hämoph. (*Arch. f. Klin. Chir.*, 1924, T. 133, p. 686).
- SCHULTZ (W.). — Zur Ken. der Häm. nou. (*Folia Haemato.*, nov. 1930, p. 310).
- SIEMENS (H. W.). — Gibt es eine Hämophilie bieme weibe ? (*Arch. f. Gynec.*, T. 124, 1925, p. 375).
- SIEMENS. — *Wirsch. Arch. f. Path.*, 240, 1923, p. 530.

SQUIRE. — Hemophilia in a female (*Brit. Med. Journ.*, mai 1910, p. 1.168).

STEINBRECK (W.). — *Deut. Med. Woch.*, T. 51, 10 janv 1925. p. 107.

STOHR. — L'hormonothérapie ovarienne dans l'hémophilie familiale (*Thèse de Paris*, 1935).

TOURNSAND. — A case of hemoph. at the first menstrual period. (*Bost. med. and Surg. Journ.*, 1^o 27 nov. 1890, p. 516 ; 2^o 11 mars 1897, p. 226).

TRAUNER. — Zur therapie der Hemophilie (*Wien. Klin. Woch.*, 1927, p. 24).

TREMBEUR (F.). — Serum. behare dbuy. bei Haemophilie (*Mitt aus der girz. der Med. und Chir.*, T. 20, 1909, p. 815 ; T. 22, 1911, p. 93).

VICKERY. — A case of hemoph. at the first menstrual period (*Bost. Med. and Surg. Journ.*, 27 novembre 1890, p. 520).

WEIL (P.-E.). — L'hémophilie (*Nouveau Traité de Mrdecine*, fasc. IX, Paris).

— La coagulation du sang chez les hémophiles (*Soc. Fr. d'hémato. Le sang.*, 3 févr. 1932, p. 337).

WEIL (P.-E.). et ISCK-WALL. — Les hémorr. utérines sans lésion utérine (*Le Sang*, juillet 1935, p. 672).

WIESSENIER. — Contrib. à l'étude des manif. art. de l'hémoph. (*Thèse de Paris*, 1919).

WILLEBRAND (E.). — Uber Hereditase Pseudo-Hemophilie (*Acta Medica Scand.*, T. 76, 1931, p. 521).

Nous sommes heureux d'adresser nos remerciements aux Fichiers du « Monde Médical », dont la documentation nous a été très utile.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAP. I. — HISTORIQUE	15
CHAP. II. — L'HEMOPHILIE. LES CRITERES CLINIQUES ET SANGUINS	23
A) <i>Circonstances d'apparition de l'hémophilie</i>	23
B) <i>Symptômes de l'hémophilie</i>	26
C) <i>Stigmates sanguins de l'hémophilie</i>	31
CHAP. III. — ETUDE DES OBSERVATIONS. FORCES CLINI- QUES DE L'HEMOPHILIE FEMININE	33
A) <i>Les accidents hémorragiques chez les femmes de souche hémophilie</i>	37
I. Etude des observations	37
1. Accidents de type hémophilique	37
2. Accidents de type hémogénique	45
3. Observations discutables	46
II. Description clinique	52
1. L'hémophilie féminine familiale vraie	53
2. L'hémophilie féminine familiale à type hémogénique	56
B) <i>L'hémophilie féminine atypique héréditaire fruste</i>	61
C) <i>L'hémophilie sporadique féminine</i>	68
D) <i>L'hémophilo-hémogénie</i>	80
CHAP. IV. — DIAGNOSTIC	93
CHAP. V. — PRONOSTIC	101
CHAP. VI. — PATHOGENIE	105
CHAP. VII. — TRAITEMENT	109
CONCLUSIONS	115
BIBLIOGRAPHIE	119

